

(19)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2004 年 1 月 8 日 (08.01.2004)

PCT

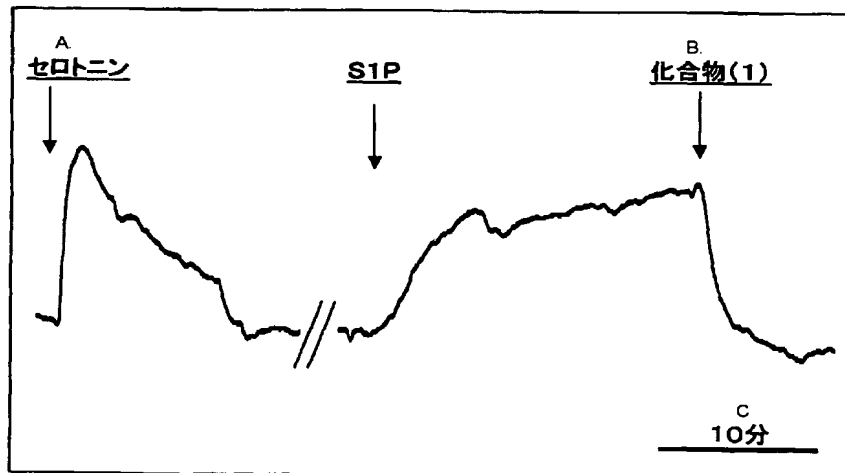
(10) 国際公開番号  
WO 2004/002531 A1

- (51) 国際特許分類<sup>7</sup>: A61K 45/00, 31/437, 31/445, A61P 9/00, 9/06, 9/10, 9/12, 9/14, 13/12, 25/06, 43/00, C07D 471/04
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2003/008039
- (22) 国際出願日: 2003 年 6 月 25 日 (25.06.2003)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願2002-185546 2002 年 6 月 26 日 (26.06.2002) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 小野薬品工業株式会社 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒541-8526 大阪府 大阪市 中央区道修町 2 丁目 1 番 5 号 Osaka (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 中出 眞嗣 (NAKADE, Shinji) [JP/JP]; 〒300-4247 茨城県 つくば市 和台 1 7 番地 2 小野薬品工業株式会社内 Ibaraki (JP). 鈴木 秀博 (SUZUKI, Hidehiro) [JP/JP]; 〒300-4247 茨城県 つくば市 和台 1 7 番地 2 小野薬品工業株式会社内 Ibaraki (JP). 巾下 広 (HABASHITA, Hiromu) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府 三島郡 島本町桜井三丁目 1 番 1 号 小野薬品工業株式会社内 Osaka (JP).
- (74) 代理人: 大家 邦久 (OHIE, Kunihisa); 〒103-0013 東京都 中央区 日本橋人形町 2 丁目 2 番 6 号 堀口第 2 ビル 7 階 大家特許事務所 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,

[続葉有]

(54) Title: REMEDIES FOR DISEASES CAUSED BY VASCULAR CONTRACTION OR DILATION

(54) 発明の名称: 血管の収縮または拡張による疾患治療剤



A...SEROTONIN  
B...COMPOUND (1)  
C...10 MIN

(57) Abstract: Remedies and/or preventives for diseases caused by vascular contraction or dilation which comprise EDG-5 regulators. EDG-5 regulators specifically bind to EDG-5 and show antagonism or agonism. Thus, an EDG-5 antagonist is useful in treating and/or preventing diseases caused by vascular contraction such as cerebrovascular spasmodic disease following subarachnoid hemorrhage or cerebral infarction, cardiovascular spasmodic disease, hypertension, kidney diseases, cardiac infarction, angina, arrhythmia, portal hypertension in association with cirrhosis and varicosity in association with cirrhosis. On the other hand, an EDG-5 agonist is useful in treating and/or preventing diseases caused by vascular dilation such as chronic headache (for example, hemicrania, tension headache, headache of the mixed type, cluster headache), hemorrhoid and cardiac diseases.

(57) 要約: EDG-5調節剤からなる血管の収縮または拡張による疾患治療および/または予防剤。EDG-5調節剤は、EDG-5に特異的に結合しアンタゴニストまたはアゴニスト作用を示すため、EDG-5アンタゴニストは血管の収縮

[続葉有]



WO 2004/002531 A1



LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

による疾患、例えばくも膜下出血または脳梗塞後の脳血管攣縮性疾患、心血管攣縮性疾患、高血圧、腎疾患、心筋梗塞、狭心症、不整脈、肝硬変に伴う門脈圧の亢進、肝硬変に伴う静脈瘤等、また EDG-5 アゴニストは血管の拡張による疾患、例えば慢性頭痛(例えば、偏頭痛、緊張型頭痛、それらの混合型頭痛または群発頭痛)、痔核、鬱血性疾患等の治療および/または予防に有用である。

## 明 細 書

血管の収縮または拡張による疾患治療剤

## 5 技術分野

本発明は、医薬品として有用なEDG (Endothelial differentiation gene) - 5調節剤からなる血管の収縮または拡張による疾患の治療および／または予防剤、および新規EDG-5アンタゴニストに関する。

## 10 背景技術

スフィンゴシン-1-リン酸 ((2S, 3R, 4E) - 2-アミノ-3-ヒドロキシオクタデカ-4-エニル-1-リン酸; S1P) は細胞内でのスフィンゴ脂質の代謝回転や、細胞外での分泌性スフィンゴシンキナーゼの作用で合成される脂質であり、細胞間および細胞内のメッセンジャーとして働くことが提唱されている。まず、S1Pの細胞内セカンドメッセンジャーとしての作用を示唆する実験結果が報告された [Science, 248, 1653 (1990)]。しかし、S1Pが直接作用する細胞内分子は未だ見出されていない。

また、S1Pが細胞外より細胞表面の受容体を介して作用していることを示唆する報告がされ、細胞間メッセンジャーとしての役割も注目されている。

20 最近、S1P受容体のクローニングが進み、Gタンパク質共役型受容体のEDG-1 (S1P<sub>1</sub>)、EDG-3 (S1P<sub>3</sub>)、EDG-5 (AGR16/H218/S1P<sub>2</sub>)、EDG-6 (S1P<sub>4</sub>) およびEDG-8 (S1P<sub>5</sub>) が、特異的S1P受容体として報告された。

これらのS1P受容体はリゾホスファチジン酸 (LPA) 受容体であるEDG-2、4、7とも高い相同性を有していることが明らかになり、EDG-1~8はS1P/LPA受容体ファミリーを形成するとされている。

S 1 P の生物学的作用として、インビトロでは平滑筋細胞や癌細胞の運動抑制、血小板の凝集などが、またインビボでは血管新生作用、腎血流の減少作用、肺線維化の抑制作用などが知られている。また、S 1 P がイヌ脳底動脈、腎動脈を収縮させることも報告されている [Stroke, 32, 2913 (2001); British J. Pharmacol., 130, 1871 (2000)]。しかし、このような S 1 P の作用が、受容体のどのサブタイプを介して引き起こされているのかは明らかにされていない。5

また E D G - 5 に関しては、その mRNA の発現が心臓、肺、胃、小腸の組織で強く認められること、および心冠状動脈の動脈硬化モデルであるネズミ頸動脈のバルーン障害モデルにおいて、血管内膜細胞でのその mRNA の発現量が、健常な血管内膜細胞に比べて有意に減少することが報告されている (特開平 6-234797 号)。E D G - 5 ノックアウトマウスにおいては、神経系に及ぼす作用 [Eur. J. Neurosci. 14, 203 (2001)]、体長の短縮 [J.Biol.Chem. 2002 published on May 2] 等が報告されている。10

一方、WO01/03739 号明細書には、S 1 P 受容体アゴニストまたは S 1 P が種々の臓器の線維化を抑制する旨の記載がされている。また、WO01/98301 号明細書には、ピラゾロピリジン化合物が S 1 P 受容体拮抗作用を有し、肝線維症、肺線維症、腎線維症および動脈硬化症の治療に有効である旨の記載がある。これら両者には、血管収縮に対する作用に関して、全く記載も示唆もされていない。15  
20

また、特開 2001-261575 号明細書には、E d g 受容体シグナリングの調節による血管収縮または血管収縮の抑制によって改善される症状の治療方法について漠然と記載されている。しかし、この明細書中においては、E d g 受容体アゴニストおよびアンタゴニストとしては、E d g - 3 受容体アゴニストおよびアンタゴニストのみについて記載されており、他の E d g 受容体サブタイプに関する機能や E d g 受容体サブタイプ選択的なアゴニストあるいは25

アンタゴニストについて全く記載も示唆もされていない。また、血管収縮としては動脈血管収縮、特に脳動脈に関して記載されており、静脈収縮に関してはなんら記載も示唆もされていない。

また、4-（4-クロロフェニル）-N-（3-（2-（ジイソプロピル  
5 アミノ）エトキシ）-4-メトキシフェニル）-4-ヒドロキシ-1-ピペ  
リジンカルボキサミド（CAS No. 391881-92-8）、N-（3-クロロフェニル）  
-4-（4-クロロフェニル）-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサ  
ミド（CAS No. 401642-16-8）、4-（4-クロロフェニル）-N-（3,  
4-ジクロロフェニル）-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド  
10 （CAS No. 401642-17-9）、メチル 2-（ベンジルオキシ）-5-（（4-  
（4-クロロフェニル）-4-ヒドロキシ-1-ピペリジン）カルボニ  
ル）アミノ）ベンゾエート（CAS No. 508216-25-9）、4-（4-プロモフェ  
ニル）-N-（4-クロロフェニル）-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカル  
ボキサミド（マイクロソース社カタログ番号 9132838）、4-（4-プロ  
15 モフェニル）-4-ヒドロキシ-N-（3-（トリフルオロメチル）フェニ  
ル）-1-ピペリジンカルボキサミド（マイクロソース社カタログ番号  
9132846）、4-（4-プロモフェニル）-4-ヒドロキシ-N-フェニル-  
1-ピペリジンカルボキサミド（マイクロソース社カタログ番号 9132844）  
が知られている。

20

#### 発明の開示

本発明者らは、S 1 Pの受容体の役割を解明すべく鋭意検討した結果、脳  
の動脈（例えば、脳底動脈、中大脳動脈、内頸動脈など）、腎動脈、冠動脈、  
肺動脈および静脈の収縮または拡張が、S 1 P受容体のうち特異的にEDG  
25 -5を介して引き起こされていることを見出した。さらに、本発明者らは大  
動脈の収縮または拡張においてもS 1 Pが関与すること、またその作用が特

異的にEDG-5を介して引き起こされることも初めて見出した。さらに、本発明者等はEDG-5の血圧に対する作用も明らかにした。これらのことは従来技術から全く予期できないことであり、今回、本発明者らが初めて見出したことである。従って、EDG-5を調節することによって、脳の動脈  
5 (例えば、脳底動脈、中大脳動脈、内頸動脈など)、腎動脈、冠動脈、肺動脈および静脈におけるS1Pによる収縮または拡張作用を調節することができ、これらの動脈や静脈の収縮または拡張により誘発される疾患の蓋然的な治療、予防が可能となることを見出した。

さらに、本発明者らは、選択的な新規EDG-5アンタゴニストをも見出し、これらの知見に基いて本発明を完成した。  
10

すなわち、本発明はEDG-5調節剤からなる血管の収縮または拡張による疾患の治療および／または予防剤に関する。さらに詳しく言えば、EDG-5アンタゴニストを含有してなる血管の収縮による疾患の治療および／または予防剤、およびEDG-5アゴニストを含有してなる血管の拡張による  
15 疾患の治療および／または予防剤に関する。

さらに、本発明は新規EDG-5アンタゴニストに関する。新規EDG-5アンタゴニストは、血管の収縮による疾患以外にも例えば、肺線維症、肝線維症、腎線維症、気管支喘息、腎症、糖尿病、または高脂血症などにも有効である。

20 本発明は、

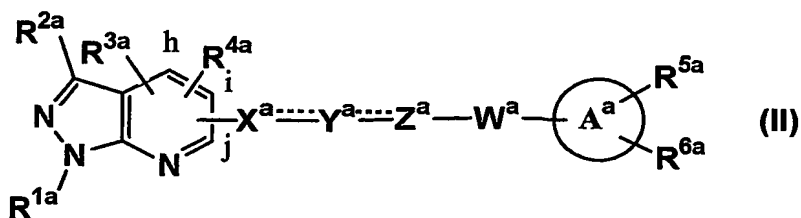
1. EDG-5調節剤からなる血管の収縮または拡張による疾患の治療および／または予防剤、
2. 血管の収縮または拡張による疾患が、脳血管攣縮性疾患、心血管攣縮性疾患、高血圧、腎疾患、心筋梗塞、狭心症、不整脈、門脈圧の亢進、静脈瘤、  
25 慢性頭痛、痔核および鬱血性疾患から選ばれる疾患である前記1記載の疾患の治療および／または予防剤、

3. 血管が、脳の動脈、腎動脈、冠動脈、肺動脈、大動脈または静脈である前記2記載の疾患の治療および／または予防剤、
4. EDG-5調節剤がEDG-5アンタゴニストである前記1記載の血管の収縮による疾患の治療および／または予防剤、
5. 5. 血管の収縮による疾患が、脳血管攣縮性疾患、心血管攣縮性疾患、高血圧、腎疾患、心筋梗塞、狭心症、不整脈、門脈圧の亢進または静脈瘤である前記4記載の疾患の治療および／または予防剤、
6. EDG-5アンタゴニストが、一般式(I)



- 10 (式中、Aは置換基を有していてもよい環状基を表わし、Xは単結合または主鎖の原子数1～3のスペーサーを表わし、Yは単結合または主鎖の原子数1～3のスペーサーを表わし、Zは単結合または主鎖の原子数1～3のスペーサーを表わし、Bは置換基を有していてもよい環状基を表わす。)で示される化合物、またはその薬学的に許容される塩である前記4記載の血管の収縮による疾患の治療および／または予防剤、

7. EDG-5アンタゴニストが、一般式(II)



- (式中、R<sup>1a</sup>は水素原子、C1～8アルキルまたは—COR<sup>7a</sup> (基中、R<sup>7a</sup>はC1～8アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアララルキル、C1～6アルコキシ、置換されていてもよいアリールオキシまたは置換されていてもよいアララルキルオキシを表わす。)を表わし、

R<sup>2a</sup>はC1～8アルキルまたは置換されていてもよいアリールを表わし、

$R^{3a}$ は水素原子、C 1～8アルキル、C 1～6アルコキシ、C 2～6アルコキシカルボニル、ハロアルキル、C 3～7シクロアルキルまたは置換されていてもよいアリールを表わし、

$R^{4a}$ は水素原子またはC 1～8アルキルを表わし、

- 5  $R^{5a}$ および $R^{6a}$ は、それぞれ独立して水素原子、C 1～8アルキル、C 1～6アルコキシ、C 2～6アルコキシカルボニル、カルボキシル、C 2～6アルキニル、ハロゲン原子、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、C 1～8アルキルアミノ、ジ(C 1～8アルキル)アミノ、アシル、水酸基、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいアラルキルオキシ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアラルキル、アルコキシアルキルまたは $-\text{CONHR}^{8a}$  (基中、 $R^{8a}$ は置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいアラルキルを表わす。)を表わし、
- 10

- $X^a$ は $-\text{N}(R^{9a})-$  (基中、 $R^{9a}$ は水素原子、C 1～8アルキルまたは $-\text{NHR}^{10a}$  (基中、 $R^{10a}$ はカルボキシルまたはC 2～6アルコキシカルボニルを表わす。))を表わす。)、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{N}=\text{}$ 、 $-\text{CH}=\text{}$ または $-\text{CH}(R^{11a})-$  (基中、 $R^{11a}$ は水素原子またはC 1～8アルキルを表わす。))を表わし、
- 15

- $Y^a$ は $-\text{N}(R^{12a})-$  (基中、 $R^{12a}$ は水素原子、C 1～8アルキル、置換されていてもよいアラルキル、C 2～6アルコキシカルボニル、置換されていてもよいアリールオキシカルボニル、置換されていてもよいアラルキルオキシカルボニルまたは $-\text{CONHR}^{13a}$  (基中、 $R^{13a}$ は置換されていてもよいアリールまたは、置換されていてもよいアラルキルを表わす。))を表わす。)、 $=\text{N}-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $=\text{CH}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CO}-$ または単結合を表わし、
- 20

- 25  $Z^a$ は $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CS}-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ または単結合を表わし、

$W^a$ は $-\text{N}(R^{14a})-$  (基中、 $R^{14a}$ は水素原子、C 1～8アルキル、置

換されていてもよいアラルキルオキシカルボニル、置換されていてもよいアリールオキシカルボニルまたはヘテロアリールC 1～8アルキルを表わす。)、  
 —O—、—CO—、—CONH— (ただし、窒素原子は環A<sup>a</sup>と結合する。)、  
 —CH<sub>2</sub>—、—NHCH<sub>2</sub>— (ただし、炭素原子は環A<sup>a</sup>と結合する。) また  
 5 は単結合を表わし、

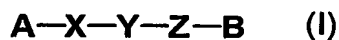
$\text{---}\text{---}\text{---}$  は、二重結合または単結合を表わし、

環A<sup>a</sup>は置換されていてもよいアリール、ヘテロアリールまたはC 3～7シクロアルキルを表わす。) で示されるピラゾロピリジン化合物またはそれらの非毒性塩である前記4記載の血管の収縮による疾患の治療および／または  
 10 予防剤、

8. EDG-5調節剤がEDG-5アゴニストである前記1記載の血管の拡張による疾患の治療および／または予防剤、

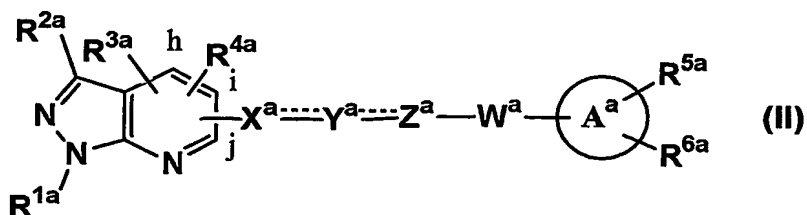
9. 血管の拡張による疾患が、慢性頭痛、痔核、または鬱血性疾患である前記8記載の疾患の治療および／または予防剤、

15 10. 一般式 (I)



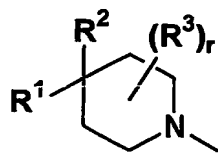
(式中、すべての記号は前記6と同じ意味を表わす。) で示される化合物、またはその薬学的に許容される塩、

11. 前記10記載の一般式 (I) で示される化合物、およびその薬学的に  
 20 許容される塩 (但し、一般式 (II))



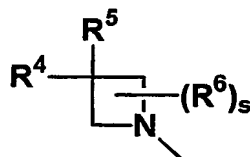
(式中、すべての記号は前記7と同じ意味を表わす。) で示される化合物、

- およびその非毒性塩、4-(4-クロロフェニル)-N-(3-(2-(ジ  
イソプロピルアミノ)エトキシ)-4-メトキシフェニル)-4-ヒドロキ  
シ-1-ピペリジンカルボキサミド、N-(3-クロロフェニル)-4-(4-  
クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド、4-  
5 -(4-クロロフェニル)-N-(3,4-ジクロロフェニル)-4-ヒド  
ロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド、メチル 2-(ベンジルオキシ)  
-5-((4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジ  
ニル)カルボニル)アミノ)ベンゾエート、4-(4-ブromoフェニル)-  
N-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサ  
10 ミド、4-(4-ブromoフェニル)-4-ヒドロキシ-N-(3-(トリフ  
ルオロメチル)フェニル)-1-ピペリジンカルボキサミド、および4-(4-  
ブromoフェニル)-4-ヒドロキシ-N-フェニル-1-ピペリジンカル  
ボキサミドを除く。)、
- 1 2. Xが単結合である前記 1 1 記載の化合物、
- 15 1 3. Yが-CO-または-CS-である前記 1 2 記載の化合物、
- 1 4. Zが-NH-である前記 1 3 記載の化合物、
- 1 5. Aで示される置換基を有していてもよい環状基が、酸素原子、窒素原  
子および/または硫黄原子から選択される 1~5 個のヘテロ原子を含む、一  
部または全部飽和されていてもよい 3~15 員の単環式芳香族性複素環であ  
20 る前記 1 4 記載の化合物、
- 1 6. Aで示される置換基を有していてもよい環状基が、酸素原子、窒素原  
子および/または硫黄原子から選択される 1~5 個のヘテロ原子を含む、一  
部または全部飽和されていてもよい 4~15 員の二環または三環式芳香族性  
複素環である前記 1 4 記載の化合物、
- 25 1 7. Aで示される置換基を有していてもよい環状基が、



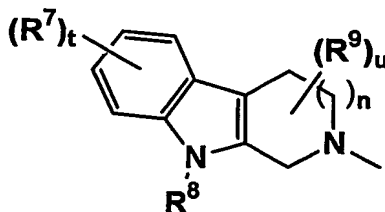
(式中、 $R^1$ は置換基を表わし、 $R^2$ は水素原子、水酸基、またはC 1～6 アルコキシ基を表わし、 $R^3$ は置換基を表わし、 $r$ は0または1から4の整数を表わす。)である前記15記載の化合物、

- 5 18. Aで示される置換基を有していてもよい環状基が、



(式中、 $R^4$ は置換基を表わし、 $R^5$ は水素原子、水酸基、またはC 1～6 アルコキシ基を表わし、 $R^6$ は置換基を表わし、 $s$ は0または1から4の整数を表わす。)である前記15記載の化合物、

- 10 19. Aで示される置換基を有していてもよい環状基が、



(式中、 $R^7$ は置換基を表わし、 $R^8$ は水素原子、またはC 1～6 アルキル基を表わし、 $R^9$ は置換基を表わし、 $t$ は0または1から4の整数を表わし、 $u$ は0または1から4の整数を表わし、 $n$ は1または2を表わす。)である前

- 15 記16記載の化合物、

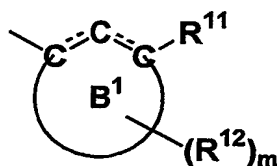
20.  $R^2$ が水酸基である前記17記載の化合物、

21.  $R^4$ が置換基を有していてもよいアミノ基である前記18記載の化合物、

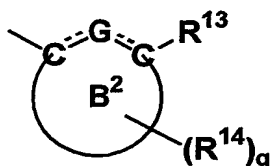
22.  $R^1$ が鎖状置換基である前記20記載の化合物、

23.  $R^1$ が環状置換基である前記20記載の化合物、

24. 鎖状置換基がアルキル基である前記22記載の化合物、
25. 鎖状置換基が置換されたアルキル基である前記22記載の化合物、
26.  $R^1$ が置換基を有していてもよいカルバモイル基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、シアノ基、またはアシル基である前記20記載の化合物、
27. Bで示される置換基を有していてもよい環状基が、芳香環である前記24記載の化合物、
28. Bで示される置換基を有していてもよい環状基が、非芳香環である前記24記載の化合物、
29. 環状基が、一つまたは二つ以上の置換基を有する前記27記載の化合物、
30. 二つ以上の置換基を有する環状基が、



- (式中、 $B^1$ は芳香環である炭素環を表わし $R^{11}$ および $R^{12}$ は置換基を表わし、 $m$ は1～4の整数を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)である前記29記載の化合物、
31. 二つ以上の置換基を有する複素環が



- (式中、 $B^2$ は芳香環である複素環を表わし、 $R^{13}$ および $R^{14}$ は置換基を表わし、Gは炭素原子、窒素原子、酸素原子または硫黄原子を表わし、 $q$ は1～4の整数を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)である前記

2 9 記載の化合物、

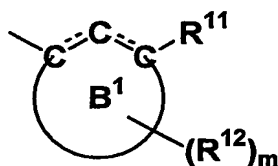
3 2. 環状置換基が飽和炭素環である前記 2 3 記載の化合物、

3 3. B で示される置換基を有していてもよい環状基が、芳香環である前記 3 2 記載の化合物、

5 3 4. B で示される置換基を有していてもよい環状基が、非芳香環である前記 3 2 記載の化合物、

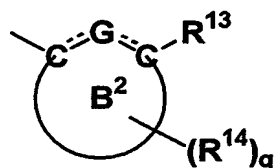
3 5. 環状基が一つまたは二つ以上の置換基を有する前記 3 3 記載の化合物、

3 6. 二つ以上の置換基を有する環状基が



10 (式中、B¹は芳香環である炭素環を表わし、R¹¹およびR¹²は置換基を表わし、mは1～4の整数を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) である前記 3 5 記載の化合物、

3 7. 二つ以上の置換基を有する複素環が



15 (式中、B²は芳香環である複素環を表わし、R¹³およびR¹⁴は置換基を表わし、Gは炭素原子、窒素原子、酸素原子または硫黄原子を表わし、qは1～4の整数を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) である前記 3 5 記載の化合物、

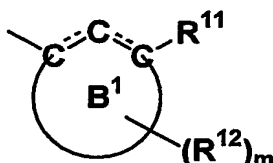
3 8. 環状置換基が不飽和炭素環である前記 2 3 記載の化合物、

20 3 9. B で示される置換基を有していてもよい環状基が、芳香環である前記 3 8 記載の化合物、

40. Bで示される置換基を有していてもよい環状基が、非芳香環である前記38記載の化合物、

41. 環状基が一つまたは二つ以上の置換基を有する前記39記載の化合物、

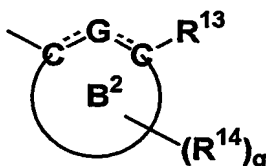
42. 二つ以上の置換基を有する環状基が



5

(式中、B¹は芳香環である炭素環を表わし、R¹¹およびR¹²は置換基を表わし、mは1～4の整数を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)である前記41記載の化合物、

43. 二つ以上の置換基を有する複素環が



10

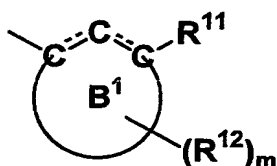
(式中、B²は芳香環である複素環を表わし、R¹³およびR¹⁴は置換基を表わし、Gは炭素原子、窒素原子、酸素原子または硫黄原子を表わし、qは1～4の整数を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)である前記41記載の化合物、

15 44. Bで示される置換基を有していてもよい環状基が、芳香環である前記14記載の化合物、

45. Bで示される置換基を有していてもよい環状基が、非芳香環である前記14記載の化合物、

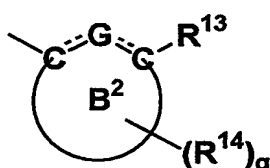
46. 環状基が一つまたは二つ以上の置換基を有する前記44記載の化合物、

20 47. 二つ以上の置換基を有する環状基が



(式中、 $B^1$ は芳香環である炭素環を表わし、 $R^{11}$ および $R^{12}$ は置換基を表わし、 $m$ は1～4の整数を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)である前記46記載の化合物、

- 5 48. 二つ以上の置換基を有する複素環が



(式中、 $B^2$ は芳香環である複素環を表わし、 $R^{13}$ および $R^{14}$ は置換基を表わし、 $G$ は炭素原子、窒素原子、酸素原子または硫黄原子を表わし、 $q$ は1～4の整数を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)である前記

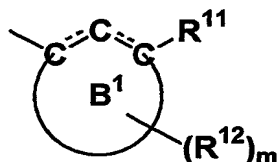
- 10 46記載の化合物、

49.  $B$ で示される置換基を有していてもよい環状基が、芳香環である前記25記載の化合物、

50.  $B$ で示される置換基を有していてもよい環状基が、非芳香環である前記25記載の化合物、

- 15 51. 環状基が一つまたは二つ以上の置換基を有する前記49記載の化合物、

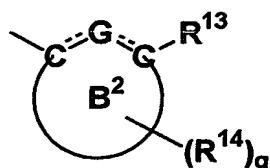
52. 二つ以上の置換基を有する環状基が



(式中、 $B^1$ は芳香環である炭素環を表わし、 $R^{11}$ および $R^{12}$ は置換基を表わし、 $m$ は1～4の整数を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)

- 20 である前記51記載の化合物、

5 3. 二つ以上の置換基を有する複素環が



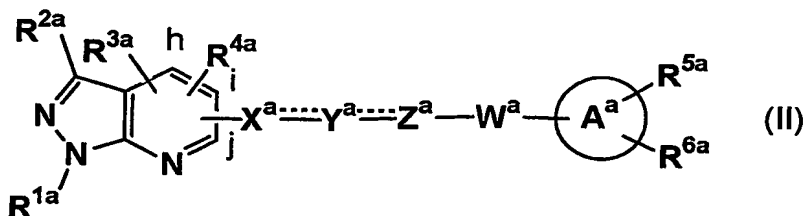
(式中、 $B^2$ は芳香環である複素環を表わし、 $R^{13}$ および $R^{14}$ は置換基を表わし、 $G$ は炭素原子、窒素原子、酸素原子または硫黄原子を表わし、 $q$ は1～4の整数を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)である前記記載の化合物、

5 4. 一般式 (I)



(式中、すべての記号は前記6と同じ意味を表わす。)で示される化合物

10 (但し、一般式 (II)



(式中、すべての記号は前記7と同じ意味を表わす。)で示される化合物を除く)、またはその薬学的に許容される塩を含有するEDG-5拮抗剤、

5 5.  $A$ で示される置換基を有していてもよい環状基、または $B$ で示される置換基を有していてもよい環状基が、C3～15の炭素環、または酸素原子、窒素原子および/または硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい3～15員の単環、二環または三環式芳香族性複素環(但し、ピラゾロ[3,4- $b$ ]ピリジンを除く)である前記10記載の化合物を含有するEDG-5拮抗剤、

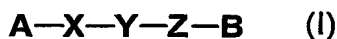
20 5 6.  $A$ で示される置換基を有していてもよい環状基、および $B$ で示される

置換基を有していてもよい環状基が、C 3～15の単環式炭素環、または酸素原子、窒素原子および／または硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい3～15員の単環式芳香族性複素環である前記10記載の化合物を含有するEDG-5拮抗剤、

- 5 57. Xが単結合であり、かつBで示される置換基を有していてもよい環状基が、C 3～15の単環式炭素環、または酸素原子、窒素原子および／または硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい3～15員の単環式芳香族性複素環である前記10記載の化合物を含有するEDG-5拮抗剤、
- 10 58. XがAで示される置換基を有していてもよい環状基に含まれる窒素原子と結合し、かつBで示される置換基を有していてもよい環状基が、C 3～15の炭素環、または1～2の窒素原子、1～2の酸素原子および／または1～2の硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい3～15員の単環、二環または三環式芳香族性複素環である前記10記載の化合物を含有するEDG-5拮抗剤、
- 15 59. 前記19記載の化合物を含有するEDG-5拮抗剤、
60. 一般式(I)



- (式中、すべての記号は前記6と同じ意味を表わす。)で示される化合物またはその薬学的に許容される塩のプロドラッグ、
- 20 61. 一般式(I)



- (式中、すべての記号は前記6と同じ意味を表わす。)で示される化合物、またはその薬学的に許容される塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における血管の収縮による疾患の治療および／または予防方
- 25

法、

6 2. Aで示される置換基を有していてもよい環状基、またはBで示される置換基を有していてもよい環状基が、C 3～1 5の炭素環、または酸素原子、窒素原子および／または硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい3～1 5員の単環、二環または三環式芳香族性複素環（但し、ピラゾロ[3, 4-b]ピリジンを除く）である前記1 0記載の化合物の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物におけるEDG-5を拮抗する方法、

6 3. Aで示される置換基を有していてもよい環状基、およびBで示される置換基を有していてもよい環状基が、C 3～1 5の単環式炭素環、または酸素原子、窒素原子および／または硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい3～1 5員の単環式芳香族性複素環である前記1 0記載の化合物の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物におけるEDG-5を拮抗する方法、

6 4. Xが単結合であり、かつBで示される置換基を有していてもよい環状基が、C 3～1 5の単環式炭素環、または酸素原子、窒素原子および／または硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい3～1 5員の単環式芳香族性複素環である前記1 0記載の化合物の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物におけるEDG-5を拮抗する方法、

6 5. XがAで示される置換基を有していてもよい環状基に含まれる窒素原子と結合し、かつBで示される置換基を有していてもよい環状基が、C 3～1 5の炭素環、または1～2の窒素原子、1～2の酸素原子および／または1～2の硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい3～1 5員の単環、二環または三環式芳香族性複素環である前記1 0記載の化合物の有効量を哺乳動物に投与することを特徴

とする哺乳動物におけるEDG-5を拮抗する方法、

66. 血管の収縮による疾患の予防および／または治療剤を製造するための、一般式(I)



5 (式中、すべての記号は前記6と同じ意味を表わす。)で示される化合物、またはその薬学的に許容される塩の使用、

67. EDG-5拮抗剤を製造するための、Aで示される置換基を有していてもよい環状基、またはBで示される置換基を有していてもよい環状基が、C3～15の炭素環、または酸素原子、窒素原子および／または硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい3～15員の単環、二環または三環式芳香族性複素環(但し、ピラゾロ[3, 4-b]ピリジンを除く)である前記10記載の化合物の使用、

68. EDG-5拮抗剤を製造するための、Aで示される置換基を有していてもよい環状基、およびBで示される置換基を有していてもよい環状基が、15 C3～15の単環式炭素環、または酸素原子、窒素原子および／または硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい3～15員の単環式芳香族性複素環である前記10記載の化合物の使用、

69. EDG-5拮抗剤を製造するための、Xが単結合であり、かつBで示される置換基を有していてもよい環状基が、C3～15の単環式炭素環、または酸素原子、窒素原子および／または硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい3～15員の単環式芳香族性複素環である前記10記載の化合物の使用、

70. EDG-5拮抗剤を製造するための、XがAで示される置換基を有していてもよい環状基に含まれる窒素原子と結合し、かつBで示される置換基

を有していてもよい環状基が、C 3～15の炭素環、または1～2の窒素原子、1～2の酸素原子および／または1～2の硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい3～15員の単環、二環または三環式芳香族性複素環である前記10記載の化合物の使用に関する。

本明細書中、Aで示される置換基を有していてもよい環状基における「環状基」とは、C 3～15の炭素環、または酸素原子、窒素原子および／または硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい3～15員の単環、二環または三環式芳香族性複素環を意味する。

本明細書中で用いるC 3～15の炭素環には、C 3～15の単環、二環または三環式芳香族性炭素環、その一部または全部が飽和されている炭素環、スピロ結合した二環式炭素環および架橋した二環式炭素環が含まれる。例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン、シクロウンデカン、シクロドデカン、シクロトリドデカン、シクロテトラデカン、シクロペンタデカン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン、ベンゼン、ペンタレン、パーヒドロペンタレン、アズレン、パーヒドロアズレン、インデン、パーヒドロインデン、インダン、ナフタレン、ジヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタレン、パーヒドロナフタレン、ヘプタレン、パーヒドロヘプタレン、ビフェニレン、a s -インダセン、s -インダセン、アセナフチレン、アセナフテン、フルオレン、フェナレン、フェナントレン、アントラセン、スピロ [4. 4] ノナン、スピロ [4. 5] デカン、スピロ [5. 5] ウンデカン、ビスクロ [2. 2. 1] ヘプタン、ビスクロ [2. 2. 1] ヘプター2-エン、ビスクロ [3. 1.

1] ヘプタン、ビシクロ [3. 1. 1] ヘプター 2-エン、ビシクロ [2. 2. 2] オクタン、ビシクロ [2. 2. 2] オクター 2-エン、アダマンタン、ノルアダマンタン環等が挙げられる。

- 本明細書中で用いる酸素原子、窒素原子および／または硫黄原子から選択される 1～5 個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい 3～15 員の単環、二環または三環式芳香族性複素環としては、例えば、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフェン、チオピラン、チエピン、オキサゾール、
- 10 イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、インドリジン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、ジチアナフタレン、インダ
- 15 ゾール、キノリン、イソキノリン、キノリジン、プリン、フタラジン、プテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、クロメン、ベンゾオキセピン、ベンゾオキサゼピン、ベンゾオキサジアゼピン、ベンゾチエピン、ベンゾチアゼピン、ベンゾチアジアゼピン、ベンゾアゼピン、ベンゾジアゼ
- 20 ピン、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、カルバゾール、 $\beta$ -カルボリン、アクリジン、フェナジン、ジベンゾフラン、キサンテン、ジベンゾチオフェン、フェノチアジン、フェノキサジン、フェノキサチン、チアンスレン、フェナントリジン、フェナントロリン、ペリミジン、ピラゾロピリジン、アジリジン、アゼチジン、ピロリン、ピロリジン、
- 25 イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テ

- トラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、
- 5 ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、オキシラン、オキセタン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、パーヒドロオキセピン、チイラン、チエタン、ジヒドロチオフエン、テトラヒドロチオフエン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジ
- 10 ヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、パーヒドロチエピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、ジヒド
- 15 ロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール（オキサジアゾリジン）、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パー
- 20 ヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール（チアジアゾリジン）、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チ
- 25 オモルホリン、オキサチアン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロベンゾフラン、パーヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、パーヒド

- ロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフエン、パーヒドロベンゾチオフ  
エン、ジヒドロイソベンゾチオフエン、パーヒドロイソベンゾチオフエン、  
ジヒドロインダゾール、パーヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テト  
5 ラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラ  
ヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラ  
ヒドロフタラジン、パーヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラ  
ヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テ  
トラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、  
テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テ  
10 トラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、ベンゾオキサチアン、ジヒ  
ドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、ジ  
ヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベン  
ゾチアゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、  
パーヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロベ  
15 ンゾアゼピン、ジヒドロベンゾジアゼピン、テトラヒドロベンゾジアゼピン、  
ベンゾジオキセパン、ジヒドロベンゾオキサゼピン、テトラヒドロベンゾオ  
キサゼピン、ジヒドロカルバゾール、テトラヒドロカルバゾール、パーヒド  
ロカルバゾール、ジヒドロアクリジン、テトラヒドロアクリジン、パーヒド  
ロアクリジン、ジヒドロジベンゾフラン、ジヒドロジベンゾチオフエン、テ  
20 トラヒドロジベンゾフラン、テトラヒドロジベンゾチオフエン、パーヒドロ  
ジベンゾフラン、パーヒドロジベンゾチオフエン、ジオキサラン、ジオキサ  
ン、ジチオラン、ジチアン、ジオキサインダン、ベンゾジオキサン、クロマ  
ン、ベンゾジチオラン、ベンゾジチアン、アザスピロ [4. 4] ノナン、オ  
キサザスピロ [4. 4] ノナン、ジオキサスピロ [4. 4] ノナン、アザス  
25 ピロ [4. 5] デカン、チアスピロ [4. 5] デカン、ジチアスピロ [4.  
5] デカン、ジオキサスピロ [4. 5] デカン、オキサザスピロ [4. 5]

デカン、アザスピロ [5. 5] ウンデカン、オキサスピロ [5. 5] ウンデカン、ジオキサスピロ [5. 5] ウンデカン、アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン、オキサビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン、アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン、アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン、オキサビシクロ [3. 2. 1] オクタン、アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン、ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタン、テトラヒドロ-β-カルボリン、ヘキサヒドロアゼピノインドール、オキサアザスピロ [2. 5] オクタン、ヘキサヒドロアゼピノインダゾール、ヘキサヒドロピラゾロピリドアゼピン、テトラヒドロピラゾロイソキノリン、またはテトラヒドロピラゾロナフチリジン環等が挙げられる。

本明細書中、Aで示される置換基を有していてもよい環状基における「置換基」としては、例えば(1)置換基を有していてもよいアルキル基、(2)置換基を有していてもよいアルケニル基、(3)置換基を有していてもよいアルキニル基、(4)置換基を有していてもよい炭素環基、(5)置換基を有していてもよい複素環基、(6)置換基を有していてもよい水酸基、(7)置換基を有していてもよいチオール基、(8)置換基を有していてもよいアミノ基、(9)置換基を有していてもよいカルバモイル基、(10)置換基を有していてもよいスルファモイル基、(11)カルボキシル基、(12)アルコキシカルボニル基 (例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等のC 1～6アルコキシカルボニル基等)、(13)スルホ基 ( $-SO_3H$ )、(14)スルフィノ基、(15)ホスホノ基、(16)ニトロ基、(17)シアノ基、(18)アミジノ基、(19)イミノ基、(20)-B (OH)<sub>2</sub>基、(21)ハロゲン原子 (例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、(22)アルキルスルフィニル基 (例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル等のC 1～4アルキルスルフィニル基等)、(23)芳香環スルフィニル基 (例えば、フェニルスルフィニル等のC 6～10芳香環スルフィニル基等)、(24)アルキルスルホニル基 (例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル等の

- C 1～4 アルキルスルホニル基等)、(25)芳香環スルホニル基 (例えば、フェニルスルホニル等の C 6～10 芳香環スルホニル基等)、(26)アシル基 (例えば、ホルミル、アセチル、プロパノイル、ピバロイル等の C 1～6 アルカノイル基、例えば、ベンゾイル等の C 6～10 芳香環カルボニル基等)、(27)
- 5 オキシ基、(28)チオキシ基、(29) (C 1～6 アルコキシイミノ) メチル基 (例えば、(メトキシイミノ) メチル基等) 等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に 1 ないし 5 個置換していてもよい。置換基としての「置換基を有していてもよいアルキル基」におけるアルキル基としては、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-
- 10 -ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル、ヘキサデシル、ヘプタデシル、オクタデシル、ノナデシル、イコシル基等の直鎖状または分岐状の C 1～20 アルキル基等が挙げられる。ここでアルキル基の置換基としては、水酸基、アミノ基、カルボキシル基、ニトロ基、モノ-
- 15 -またはジ-C 1～6 アルキルアミノ基 (例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等)、N-芳香環アミノ基 (例えば、N-フェニルアミノ基等)、N-芳香環-N-アルキルアミノ基 (例えば、N-フェニル-N-メチルアミノ基、N-フェニル-N-エチルアミノ基、N-フェニル-N-プロピルアミノ基、N-フェニル-
- 20 -N-ブチルアミノ基、N-フェニル-N-ペンチルアミノ基、N-フェニル-N-ヘキシルアミノ基等)、アシルアミノ基、N-アシル-N-アルキルアミノ基、C 1～6 アルコキシ基 (例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ヘキシルオキシ等)、C 3～7 シクロアルキル-C 1～6 アルコキシ基 (例えば、シクロヘキシルメチルオキシ基、シクロペンチルエチルオキシ基等)、C 3～7 シクロアルキルオキシ基 (例えば、シク
- 25 ロヘキシルオキシ基等)、C 7～15 アラルキルオキシ基 (例えば、ベンジ

- ルオキシ、フェネチルオキシ、フェニルプロピルオキシ、ナフチルメチルオキシ、ナフチルエチルオキシ等)、フェノキシ基、C 1~6 アルコキシカルボニル基 (例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等)、C 1~6 アルキルカルボニルオキシ基 (例えば、アセト
- 5 キシ、エチルカルボニルオキシ等)、C 1~4 アルキルチオ基 (例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ等)、ハロゲン原子 (フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、アルキルスルホニル基 (例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル等のC 1~4 アルキルスルホニル基等)、芳香環
- 10 スルホニル基 (例えば、フェニルスルホニル等のC 6~10 芳香環スルホニル基等)、アシル基 (例えば、ホルミル、アセチル、プロパノイル、ピバロイル等のC 1~6 アルカノイル基、例えば、ベンゾイル等のC 6~10 芳香環カルボニル基等)、置換基を有していてもよい炭素環基、および置換基を有していてもよい複素環基等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1ないし4個置換していてもよい。ここで、アルキル基の置換基と
- 15 してのアシルアミノ基およびN-アシル-N-(C 1~6 アルキル) アミノ基におけるアシル基は、後述する置換基としての「置換基を有していてもよい水酸基」、「置換基を有していてもよいチオール基」および「置換基を有していてもよいアミノ基」における置換基としてのアシル基と同じ意味を表わす。N-アシル-N-アルキルアミノ基における「アルキル基」としては、
- 20 例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル、ヘキサデシル、ヘプタデシル、オクタデシル、ノナデシル、イコシル基等の直鎖状または分岐状のC 1~20 アルキル基等が挙げられる。
- 25 アルキル基の置換基としての炭素環としては、例えば、一部または全部が飽和されていてもよいC 3~15 の単環、二環または三環式芳香族性炭素環等

- が挙げられる。一部または全部が飽和されていてもよいC 3～15の単環、二環または三環式芳香族性炭素環としては、例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン、シクロウンデカン、シクロドデカン、
- 5 シクロトリドデカン、シクロテトラデカン、シクロペンタデカン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン、ベンゼン、ペンタレン、パーヒドロペンタレン、アズレン、パーヒドロアズレン、インデン、パーヒドロインデン、インダン、ナフタレン、ジヒドロナ
- 10 フタレン、テトラヒドロナフタレン、パーヒドロナフタレン、ヘプタレン、パーヒドロヘプタレン、ビフェニレン、a s-インダセン、s-インダセン、アセナフチレン、アセナフテン、フルオレン、フェナレン、フェナントレン、アントラセン環等が挙げられる。また、一部または全部が飽和されていてもよいC 3～15の単環、二環または三環式芳香族性炭素環にはスピロ結合し
- 15 た二環式炭素環、および架橋した二環式炭素環も含まれ、例えば、スピロ[4. 4]ノナン、スピロ[4. 5]デカン、スピロ[5. 5]ウンデカン、ビスクロ[2. 2. 1]ヘプタン、ビスクロ[2. 2. 1]ヘプター2-エン、ビスクロ[3. 1. 1]ヘプタン、ビスクロ[3. 1. 1]ヘプター2-エン、ビスクロ[2. 2. 2]オクタン、ビスクロ[2. 2. 2]オクター2-エン、アダマンタン、ノルアダマンタン環等が挙げられる。ここでアルキル基の置換基としての炭素環の置換基としては、C 1～8アルキル基（例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル基等）、水酸基、アミノ基、カルボキシ基、ニトロ基、モノーまたはジ-C
- 20 1～6アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等）、C 1～6アルコキシ基（例

- 例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ヘキシルオキシ等)、C 1～6 アルコキシカルボニル基 (例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等)、C 1～6 アルキルカルボニルオキシ基 (例えば、アセトキシ、エチルカルボニルオキシ等)、C 1～4 アルキルチオ基 (例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ等)、ハロゲン原子 (フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、トリハロメチル基 (例えば、トリフルオロメチル等) 等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に 1 ないし 4 個置換していてもよい。アルキル基の置換基としての複素環としては、例えば、酸素原子、窒素原子または硫黄原子から選択される 1 ないし 5 個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい 3～15 員の単環、二環または三環式芳香族性複素環等が挙げられる。酸素原子、窒素原子または硫黄原子から選択される 1 ないし 5 個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい 3～15 員の単環、二環または三環式芳香族性複素環のうち、酸素原子、窒素原子または硫黄原子から選択される 1 ないし 5 個のヘテロ原子を含む、3～15 員の単環、二環または三環式芳香族性複素環としては、例えば、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフェン、チオピラン、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、インドリジン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、ジチアナフタレン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、キノリジン、プリン、フタラジン、プテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミ

- ダゾール、クロメン、ベンゾオキセピン、ベンゾオキサゼピン、ベンゾオキサジアゼピン、ベンゾチエピン、ベンゾチアゼピン、ベンゾチアジアゼピン、ベンゾアゼピン、ベンゾジアゼピン、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、カルバゾール、 $\beta$ -カルボリン、アクリジン、フェナジン、ジベンゾフラン、キサントエン、ジベンゾチオフェン、フェノチアジン、フェノキサジン、フェノキサチン、チアンスレン、フェナントリジン、フェナントロリン、ペリミジン環等が挙げられる。酸素原子、窒素原子または硫黄原子から選択される 1 ないし 5 個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい 3～15 員の単環、二環または三環式芳香族性複素環のうち、酸素原子、窒素原子または硫黄原子から選択される 1 ないし 5 個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和された 3～15 員の単環、二環または三環式複素環としては、アジリジン、アゼチジン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、オキシラン、オキセタン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、パーヒドロオキセピン、チイラン、チエタン、ジヒドロチオフェン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、パーヒドロチエピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジ

- ン)、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール(チアゾリジン)、ジ  
ヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール(イソチアゾリジン)、  
ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テ  
トラヒドロオキサジアゾール(オキサジアゾリジン)、ジヒドロオキサジン、  
5 テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジ  
アジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオ  
キサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、  
パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチア  
ジアゾール(チアジアゾリジン)、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジ  
10 ン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピ  
ン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼ  
ピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリ  
ン、チオモルホリン、オキサチアン、インドリン、イソインドリン、ジヒド  
ロベンゾフラン、パーヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、パ  
15 ーヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフェン、パーヒドロベンゾ  
チオフェン、ジヒドロイソベンゾチオフェン、パーヒドロイソベンゾチオフ  
ェン、ジヒドロインダゾール、パーヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、  
テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テト  
ラヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テ  
20 トラヒドロフタラジン、パーヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テ  
トラヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、  
テトラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、  
テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テ  
トラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、ベンゾオキサチアン、ジヒ  
25 ドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、ジ  
ヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベン

- ゾチアゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロベンゾアゼピン、ジヒドロベンゾジアゼピン、テトラヒドロベンゾジアゼピン、ベンゾジオキセパン、ジヒドロベンゾオキサゼピン、テトラヒドロベンゾオキサゼピン、ジヒドロカルバゾール、テトラヒドロカルバゾール、パーヒドロカルバゾール、ジヒドロアクリジン、テトラヒドロアクリジン、パーヒドロアクリジン、ジヒドロジベンゾフラン、ジヒドロジベンゾチオフェン、テトラヒドロジベンゾフラン、テトラヒドロジベンゾチオフェン、パーヒドロジベンゾフラン、パーヒドロジベンゾチオフェン、ジオキソラン、ジオキサン、ジチオラン、ジチアン、ジオキサインダン、ベンゾジオキサン、クロマン、ベンゾジチオラン、ベンゾジチアン環等が挙げられる。ここでアルキル基の置換基としての複素環の置換基としては、C 1～8 アルキル基（例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル基等）、
- 15 水酸基、アミノ基、カルボキシル基、ニトロ基、モノーまたはジ-C 1～6 アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等）、C 1～6 アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ヘキシルオキシ等）、C 1～6 アルコシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブ
- 20 トキシカルボニル等）、C 1～6 アルキルカルボニルオキシ基（例えば、アセトキシ、エチルカルボニルオキシ等）、C 1～4 アルキルチオ基（例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ等）、ハロゲン原子（フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に 1 ないし 4 個置換していてもよい。置換基としての「置換基を有
- 25 していてもよいアルケニル基」におけるアルケニル基としては、例えば、エテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル等の直鎖状または

- 分岐状のC 2～6 アルケニル基等が挙げられる。ここでアルケニル基の置換基は、前記「置換基を有していてもよいアルキル基」における置換基と同じ意味を表わす。置換基としての「置換基を有していてもよいアルキニル基」におけるアルキニル基としては、例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、
- 5 ペンチニル、ヘキシニル等の直鎖状または分岐状のC 2～6 アルキニル基等が挙げられる。ここでアルキニル基の置換基は、前記「置換基を有していてもよいアルキル基」における置換基と同じ意味を表わす。置換基としての「置換基を有していてもよい炭素環基」における炭素環としては、例えば一部または全部が飽和されていてもよいC 3～1 5の単環、二環または三環式芳香
- 10 族性炭素環等が挙げられる。一部または全部が飽和されていてもよいC 3～1 5の単環、二環または三環式芳香族性炭素環としては、例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン、シクロウンデカン、シクロドデカン、シクロトリドデカン、シクロテトラデカン、シクロペンタデカン、
- 15 シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン、ベンゼン、ペンタレン、パーヒドロペンタレン、アズレン、パーヒドロアズレン、インデン、パーヒドロインデン、インダン、ナフタレン、ジヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタレン、パーヒドロナフタレン、ヘプタレン、パーヒドロヘプタレン、ビフェニレン、a s-インダセン、s-イ
- 20 ンダセン、アセナフチレン、アセナフテン、フルオレン、フェナレン、フェナントレン、アントラセン環等が挙げられる。また、一部または全部が飽和されていてもよいC 3～1 5の単環、二環または三環式芳香族性炭素環にはスピロ結合した二環式炭素環、および架橋した二環式炭素環も含まれ、例え
- 25 ばスピロ[4. 4]ノナン、スピロ[4. 5]デカン、スピロ[5. 5]ウンデカン、ビスクロ[2. 2. 1]ヘプタン、ビスクロ[2. 2. 1]ヘプ

ター2-エン、ビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン、ビシクロ [3. 1. 1] ヘプター2-エン、ビシクロ [2. 2. 2] オクタン、ビシクロ [2. 2. 2] オクター2-エン、アダマンタン、ノルアダマンタン環等が挙げられる。ここで炭素環の置換基としては、例えばC 1～4アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル等）、C 2～4アルケニル基（例えば、エテニル、プロペニル、ブテニル等）、C 2～4アルキニル基（例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル等）、水酸基、C 1～4アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等）、C 1～6アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等）、チオール基、C 1～4アルキルチオ基（例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ等）、アミノ基、モノ-またはジ-C 1～4アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等）、ハロゲン原子（フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、トリハロメチル基（例えば、トリフルオロメチル等）、トリハロメトキシ基（例えば、トリフルオロメトキシ等）、トリハロメチルチオ基（例えば、トリフルオロメチルチオ等）、ジハロメチルチオ基（例えば、ジフルオロメチルチオ等）、置換基を有していてもよい環状基、シアノ基、ニトロ基等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1ないし4個置換していてもよい。ここで、置換基としての「置換基を有していてもよい炭素環基」における炭素環の置換基としての置換基を有していてもよい環状基は、前記Aで示される置換基を有していてもよい環状基における「環状基」と同じ意味を表わす。置換基としての「置換基を有していてもよい炭素環基」における炭素環の置換基としての置換基を有していてもよい環状基の置換基は、前記置換基としての「置換基を有していてもよいアルキル基」の置換基としての炭素環の置換基と同じ意味を表わし、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1ないし4個置換してい

てもよい。置換基としての「置換基を有していてもよい複素環基」における複素環としては、例えば酸素原子、窒素原子または硫黄原子から選択される1ないし5個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい3～15員の単環、二環または三環式芳香族性複素環等が挙げられる。酸素原子、窒素原子または硫黄原子から選択される1ないし5個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい3～15員の単環、二環または三環式芳香族性複素環のうち、酸素原子、窒素原子または硫黄原子から選択される1ないし5個のヘテロ原子を含む、3～15員の単環、二環または三環式芳香族性複素環としては、例えば、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフェン、チオピラン、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、インドリジン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、ジチアナフタレン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、キノリジン、プリン、フタラジン、プテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、クロメン、ベンゾオキセピン、ベンゾオキサゼピン、ベンゾオキサジアゼピン、ベンゾチエピン、ベンゾチアゼピン、ベンゾチアジアゼピン、ベンゾアゼピン、ベンゾジアゼピン、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、カルバゾール、 $\beta$ -カルボリン、アクリジン、フェナジン、ジベンゾフラン、キサンテン、ジベンゾチオフェン、フェノチアジン、フェノキサジン、フェノキサチイン、チアンスレン、フェナントリジン、フェナントロリン、ペリミジン環等が挙げられる。酸素原子、窒

- 素原子または硫黄原子から選択される 1 ないし 5 個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい 3 ～ 15 員の単環、二環または三環式芳香族性複素環のうち、酸素原子、窒素原子または硫黄原子から選択される 1 ないし 5 個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和された 3 ～ 15 員の単
- 5 環、二環または三環式複素環としては、アジリジン、アゼチジン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、
- 10 ン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、オキシラン、オキセタン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒ
- 15 ドロオキセピン、パーヒドロオキセピン、チイラン、チエタン、ジヒドロチオフエン、テトラヒドロチオフエン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、パーヒドロチエピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール (オキサゾリジン) 、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール (イソオキサゾリジン) 、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール (チアゾリジン) 、
- 20 ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール (イソチアゾリジン) 、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール (オキサジアゾリジン) 、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、
- 25

- パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール (チアジアゾリジン)、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、
- 5 ピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロベンゾフラン、パーヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、パーヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフエン、パーヒドロベンゾチオフエン、ジヒドロイソベンゾチオフエン、パーヒドロイソベンゾチオフ
- 10 エン、ジヒドロインダゾール、パーヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、パーヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、
- 15 テトラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、ベンゾオキサチアン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベン
- 20 ゾチアゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロベンゾアゼピン、ジヒドロベンゾジアゼピン、テトラヒドロベンゾジアゼピン、ベンゾジオキセパン、ジヒドロベンゾオキサゼピン、テトラヒドロベンゾオキサゼピン、ジヒドロカルバゾール、テトラヒドロカルバゾール、パーヒド
- 25 ロカルバゾール、ジヒドロアクリジン、テトラヒドロアクリジン、パーヒドロアクリジン、ジヒドロジベンゾフラン、ジヒドロジベンゾチオフエン、テ

- トラヒドロジベンゾフラン、テトラヒドロジベンゾチオフェン、パーヒドロジベンゾフラン、パーヒドロジベンゾチオフェン、ジオキサラン、ジオキサ  
ン、ジチオラン、ジチアン、ジオキサインダン、ベンゾジオキサン、クロマ  
ン、ベンゾジチオラン、ベンゾジチアン環等が挙げられる。ここで複素環の
- 5 置換基は、前記「置換基を有していてもよい炭素環基」における置換基と同  
じ意味を表わし、これらの任意の置換基は置換可能な位置に 1 ないし 4 個置  
換していてもよい。置換基としての「置換基を有していてもよい水酸基」、  
「置換基を有していてもよいチオール基」および「置換基を有していてもよ  
いアミノ基」における置換基としては、例えば置換基を有していてもよいア  
10 ルキル基（前記「置換基を有していてもよいアルキル基」と同じ意味を表わ  
す。）、置換基を有していてもよい炭素環基（前記「置換基を有していても  
よい炭素環基」と同じ意味を表わす。）、置換基を有していてもよい複素環  
基（前記「置換基を有していてもよい複素環基」と同じ意味を表わす。）、  
アルキルスルホニル基（例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル等の  
15 C 1 ~ 4 アルキルスルホニル基等）、芳香環スルホニル基（例えば、フェニ  
ルスルホニル等の C 6 ~ 10 芳香環スルホニル基等）、アシル基等が挙げら  
れる。ここでアシル基としては、(1)置換基を有していてもよいアルキルカル  
ボニル基、(2)置換基を有していてもよいアルケニルカルボニル基、(3)置換基  
を有していてもよいアルキニルカルボニル基、(4)置換基を有していてもよい  
20 炭素環カルボニル基、(5)置換基を有していてもよい複素環カルボニル基が挙  
げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に 1 ないし 4 個置換してい  
てもよい。「置換基を有していてもよいアルキルカルボニル基」における置  
換基を有していてもよいアルキルは、前記「置換基を有していてもよいアル  
キル基」と同じ意味を表わす。「置換基を有していてもよいアルケニルカル  
25 ボニル基」における置換基を有していてもよいアルケニルは、前記「置換基  
を有していてもよいアルケニル基」と同じ意味を表わす。「置換基を有して

- いてもよいアルキニルカルボニル基」における置換基を有していてもよいアルキニルは、前記「置換基を有していてもよいアルキニル基」と同じ意味を表わす。「置換基を有していてもよい炭素環カルボニル基」における置換基を有していてもよい炭素環は、前記「置換基を有していてもよい炭素環基」と同じ意味を表わす。「置換基を有していてもよい複素環カルボニル基」における置換基を有していてもよい複素環は、前記「置換基を有していてもよい複素環基」と同じ意味を表わす。置換基としての「置換基を有していてもよいカルバモイル基」としては、無置換のカルバモイル基、N-モノ-C 1～4アルキルカルバモイル（例えば、N-メチルカルバモイル、N-エチルカルバモイル、N-プロピルカルバモイル、N-イソプロピルカルバモイル、N-ブチルカルバモイル等）、N, N-ジC 1～4アルキルカルバモイル（例えば、N, N-ジメチルカルバモイル、N, N-ジエチルカルバモイル、N, N-ジプロピルカルバモイル、N, N-ジブチルカルバモイル等）、1-ピペリジルカルボニル基等が挙げられる。置換基としての「置換基を有していてもよいスルファモイル基」としては、無置換のスルファモイル基、N-モノ-C 1～4アルキルスルファモイル（例えば、N-メチルスルファモイル、N-エチルスルファモイル、N-プロピルスルファモイル、N-イソプロピルスルファモイル、N-ブチルスルファモイル等）、N, N-ジC 1～4アルキルスルファモイル（例えば、N, N-ジメチルスルファモイル、N, N-ジエチルスルファモイル、N, N-ジプロピルスルファモイル、N, N-ジブチルスルファモイル等）等が挙げられる。

本明細書中、Bで示される置換基を有していてもよい環状基における「環状基」は、前記「Aで示される置換基を有していてもよい環状基」における環状基と同じ意味を表わす。

- 25 本明細書中、Bで示される置換基を有していてもよい環状基における「置換基」は、前記「Aで示される置換基を有していてもよい環状基」における

置換基と同じ意味を表わす。

- 本明細書中、Xで示される「主鎖の原子数1～3のスペーサー」とは、主鎖の原子が1～3個連なっている間隔を意味する。ここで、「主鎖の原子数」は、主鎖の原子が最小となるように数えるものとする。「主鎖の原子数1～3のスペーサー」としては、例えば、1または2個の置換基を有していてもよいメチレン基 ( $-\text{CH}_2-$ )、置換基を有していてもよい窒素原子 ( $-\text{NH}-$ )、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ から選ばれる1～3個からなる2価基等が挙げられる。ここで、メチレン基の置換基および窒素原子の置換基としては、前記Aで示される置換基を有していてもよい環状基における「置換基」と同じ意味を表わす。具体的には、例えば、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CHR}^{101}-$ 、 $-\text{CR}^{101}\text{R}^{102}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{NR}^{103}-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{NHCO}-$ 、 $-\text{NR}^{103}\text{CO}-$ 、 $-\text{CONH}-$ 、 $-\text{CONR}^{103}-$ 、 $-\text{NR}^{103}\text{COCR}^{101}\text{R}^{102}-$ 、 $-\text{CONR}^{103}\text{CR}^{101}\text{R}^{102}-$  (式中、 $\text{R}^{101} \sim \text{R}^{103}$ は前記Aで示される置換基を有していてもよい環状基における「置換基」と同じ意味を表わす。)等が挙げられる。

本明細書中、Yで示される「主鎖の原子数1～3のスペーサー」は、前記Xで示される「主鎖の原子数1～3のスペーサー」と同じ意味を表わす。

本明細書中、Zで示される「主鎖の原子数1～3のスペーサー」は、前記Xで示される「主鎖の原子数1～3のスペーサー」と同じ意味を表わす。

- 本明細書中で用いるC3～15の単環式炭素環としては、例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン、シクロウンデカン、シクロドデカン、シクロトリドデカン、シクロテトラデカン、シクロペンタデカン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン、ベンゼン環等が挙げられる。

本明細書中で用いる酸素原子、窒素原子および／または硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい3～15員の単環式芳香族性複素環としては、例えば、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、5    ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフエン、チオピラン、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、アジリジン、アゼチジン、10    ン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒド15    ロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、オキシラン、オキセタン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、パーヒドロオキセピン、チイラン、チエタ20    ン、ジヒドロチオフエン、テトラヒドロチオフエン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、パーヒドロチエピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオ

- キサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール（オキサジアゾリジン）、  
ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、  
テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサ  
5   ゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒド  
ロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾー  
ル、テトラヒドロチアジアゾール（チアジアゾリジン）、ジヒドロチアジン、  
テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、  
ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジ  
10   ヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジア  
ゼピン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、ジオキソラン、ジオ  
キサン、ジチオラン、またはジチアン環等が挙げられる。本明細書中で用い  
る酸素原子、窒素原子および／または硫黄原子から選択される1～5個のヘ  
テロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい4～15員の二環ま  
たは三環式芳香族性複素環としては、例えば、インドール、イソインドール、  
15   インドリジン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソ  
ベンゾチオフェン、ジチアナフタレン、インダゾール、キノリン、イソキノ  
リン、キノリジン、プリン、フタラジン、プテリジン、ナフチリジン、キノ  
キサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾー  
ル、ベンゾイミダゾール、クロメン、ベンゾオキセピン、ベンゾオキサゼピ  
20   ン、ベンゾオキサジアゼピン、ベンゾチエピン、ベンゾチアゼピン、ベンゾ  
チアジアゼピン、ベンゾアゼピン、ベンゾジアゼピン、ベンゾフラザン、ベ  
ンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、カルバゾール、 $\beta$ -カルボリン、  
アクリジン、フェナジン、ジベンゾフラン、キサントエン、ジベンゾチオフェ  
ン、フェノチアジン、フェノキサジン、フェノキサチン、チアンスレン、  
25   フェナントリジン、フェナントロリン、ペリミジン、インドリン、イソイン  
ドリン、ジヒドロベンゾフラン、パーヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベ

- ンゾフラン、パーヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフエン、パーヒドロベンゾチオフエン、ジヒドロイソベンゾチオフエン、パーヒドロイソベンゾチオフエン、ジヒドロインダゾール、パーヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、パーヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、ベンゾオキサチアン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロベンゾアゼピン、ジヒドロベンゾジアゼピン、テトラヒドロベンゾジアゼピン、ベンゾジオキセパン、ジヒドロベンゾオキサゼピン、テトラヒドロベンゾオキサゼピン、ジヒドロカルバゾール、テトラヒドロカルバゾール、パーヒドロカルバゾール、ジヒドロアクリジン、テトラヒドロアクリジン、パーヒドロアクリジン、ジヒドロジベンゾフラン、ジヒドロジベンゾチオフエン、テトラヒドロジベンゾフラン、テトラヒドロジベンゾチオフエン、パーヒドロジベンゾフラン、パーヒドロジベンゾチオフエン、ジオキサインダン、ベンゾジオキサン、クロマン、ベンゾジチオラン、ベンゾジチアン、アザスピロ [4. 4] ノナン、オキサザスピロ [4. 4] ノナン、ジオキサスピロ [4. 4] ノナン、アザスピロ [4. 5] デカン、チアスピロ [4. 5] デカン、ジチアスピロ [4. 5] デカン、ジオキサスピロ [4. 5] デカン、オキサザスピロ [4. 5] デカン、アザスピロ [5. 5]

- ウンデカン、オキサスピロ [5. 5] ウンデカン、ジオキサスピロ [5. 5] ウンデカン、アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン、オキサビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン、アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン、アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン、オキサビシクロ [3. 2. 1] オクタン、アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン、ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタン、テトラヒドロ- $\beta$ -カルボリン、ヘキサヒドロアゼピノ [3, 4-b] インドール、ヘキサヒドロアゼピノインダゾール、ヘキサヒドロピラゾロピリドアゼピン、テトラヒドロピラゾロイソキノリン、またはテトラヒドロピラゾロナフチリジン環等が挙げられる。
- 10 本明細書中で用いる 1～2 の窒素原子、1～2 の酸素原子、および/または 1～2 の硫黄原子から選択される 1～5 個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい 3～15 員の単環、二環または三環式芳香族性複素環としては、例えば、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフエン、チオピラン、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、インドリジン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフエン、イソベンゾチオフエン、ジチアナфтаレン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、キノリジン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、クロメン、ベンゾオキセピン、ベンゾオキサゼピン、ベンゾオキサジアゼピン、ベンゾチエピン、ベンゾチアゼピン、ベンゾチア
- 15 ジアゼピン、ベンゾアゼピン、ベンゾジアゼピン、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、カルバゾール、 $\beta$ -カルボリン、アクリジン、フェナジン、
- 20
- 25

ジベンゾフラン、キサンテン、ジベンゾチオフェン、フェノチアジン、フェ  
ノキサジン、フェノキサチン、チアンスレン、フェナントリジン、フェナ  
ントロリン、ペリミジン、アジリジン、アゼチジン、ピロリン、ピロリジン、  
イミダゾリン、イミダゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリ  
5 ジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒド  
ロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、  
パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パー  
ヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒド  
ロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジ  
10 アゼピン、オキシラン、オキセタン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、  
ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロ  
オキセピン、パーヒドロオキセピン、チイラン、チエタン、ジヒドロチオフ  
ェン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピ  
ラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、パーヒドロチエピン、ジ  
15 ヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、ジヒ  
ドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジ  
ン）、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、ジ  
ヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、  
ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テ  
20 トラヒドロオキサジアゾール（オキサジアゾリジン）、ジヒドロオキサジン、  
テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジ  
アジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオ  
キサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、  
パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチア  
25 ジアゾール（チアジアゾリジン）、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジ  
ン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピ

- ン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼ  
ピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリ  
ン、チオモルホリン、オキサチアン、インドリン、イソインドリン、ジヒド  
ロベンゾフラン、パーヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、パ  
5   ーヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフェン、パーヒドロベンゾ  
チオフェン、ジヒドロイソベンゾチオフェン、パーヒドロイソベンゾチオフ  
ェン、ジヒドロインダゾール、パーヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、  
テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テト  
10   ラヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テ  
トラヒドロフタラジン、パーヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テ  
トラヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、  
テトラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、  
テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テ  
15   トラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、ベンゾオキサチアン、ジヒ  
ドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ジヒドロベンゾオキサゾ  
ール、パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、パーヒ  
ドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾイ  
ミダゾール、ジヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロベンゾアゼピン、ジヒ  
20   ドロベンゾジアゼピン、テトラヒドロベンゾジアゼピン、ベンゾジオキセパ  
ン、ジヒドロベンゾオキサゼピン、テトラヒドロベンゾオキサゼピン、ジヒ  
ドロカルバゾール、テトラヒドロカルバゾール、パーヒドロカルバゾール、  
ジヒドロアクリジン、テトラヒドロアクリジン、パーヒドロアクリジン、ジ  
ヒドロジベンゾフラン、ジヒドロジベンゾチオフェン、テトラヒドロジベン  
25   ゾフラン、テトラヒドロジベンゾチオフェン、パーヒドロジベンゾフラン、  
パーヒドロジベンゾチオフェン、ジオキサラン、ジオキサン、ジチオラン、  
ジチアン、ジオキサインダン、ベンゾジオキサン、クロマン、ベンゾジチオ

- ラン、ベンゾジチアン、アザスピロ [4. 4] ノナン、オキサザスピロ [4. 4] ノナン、ジオキサスピロ [4. 4] ノナン、アザスピロ [4. 5] デカン、チアスピロ [4. 5] デカン、ジチアスピロ [4. 5] デカン、ジオキサスピロ [4. 5] デカン、オキサザスピロ [4. 5] デカン、アザスピロ
- 5 [5. 5] ウンデカン、オキサスピロ [5. 5] ウンデカン、ジオキサスピロ [5. 5] ウンデカン、アザビスクロ [2. 2. 1] ヘプタン、オキサビスクロ [2. 2. 1] ヘプタン、アザビスクロ [3. 1. 1] ヘプタン、アザビスクロ [3. 2. 1] オクタン、オキサビスクロ [3. 2. 1] オクタン、アザビスクロ [2. 2. 2] オクタン、ジアザビスクロ [2. 2. 2]
- 10 オクタン、テトラヒドロ- $\beta$ -カルボリン、ヘキサヒドロアゼピノ [3, 4-b] インドール環等が挙げられる。

- 本明細書中で用いる飽和炭素環としては、例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン、シクロウンデカン、シクロドデカン、
- 15 シクロトリドデカン、シクロテトラデカン、シクロペンタデカン、パーヒドロペンタレン、パーヒドロアズレン、パーヒドロインデン、パーヒドロナフタレン、パーヒドロヘプタレン、スピロ [4. 4] ノナン、スピロ [4. 5] デカン、スピロ [5. 5] ウンデカン、ビスクロ [2. 2. 1] ヘプタン、ビスクロ [3. 1. 1] ヘプタン、ビスクロ [2. 2. 2] オクタン、アダ
- 20 マンタン、ノルアダマンタン環等が挙げられる。

- 本明細書中で用いる不飽和炭素環としては、例えば、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン、ベンゼン、ペンタレン、アズレン、インデン、インダン、ナフタレン、ジヒドロナフタ
- 25 レン、テトラヒドロナフタレン、ヘプタレン、ビフェニレン、a s-インダセン、s-インダセン、アセナフチレン、アセナフテン、フルオレン、フェ

ナレン、フェナントレン、アントラセン、ビシクロ [2. 2. 1] ヘプター  
2-エン、ビシクロ [3. 1. 1] ヘプター2-エン、ビシクロ [2. 2.  
2] オクター2-エン環等が挙げられる。

- 本明細書中で用いる芳香環としては、例えば、ベンゼン、アズレン、ナフ  
5 タレン、フェナントレン、アントラセン、ピロール、イミダゾール、トリア  
ゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピ  
リダジン、フラン、チオフェン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾ  
ール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、チアジアゾール、イ  
ンドール、イソインドール、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオ  
10 フェン、イソベンゾチオフェン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、  
プリン、フタラジン、プテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリ  
ン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾ  
ール、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、カル  
バゾール、 $\beta$ -カルボリン、アクリジン、フェナジン、ジベンゾフラン、ジ  
15 ベンゾチオフェン、フェナントリジン、フェナントロリン、ペリミジン環等  
が挙げられる。

- 本明細書中で用いる非芳香環としては、例えば、シクロプロパン、シクロ  
ブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタ  
ン、シクロノナン、シクロデカン、シクロウンデカン、シクロドデカン、シ  
20 クロトリドデカン、シクロテトラデカン、シクロペンタデカン、シクロペン  
テン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペンタジ  
エン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン、ペ  
ンタレン、パーヒドロペンタレン、パーヒドロアズレン、インデン、パーヒ  
ドロインデン、インダン、ジヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタレン、  
25 パーヒドロナフタレン、ヘプタレン、パーヒドロヘプタレン、ビフェニレン、  
a s-インダセン、s-インダセン、アセナフチレン、アセナフテン、フル

- オレン、フェナレン、スピロ [4. 4] ノナン、スピロ [4. 5] デカン、  
スピロ [5. 5] ウンデカン、ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン、ビシクロ  
[2. 2. 1] ヘプター-2-エン、ビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン、ビシ  
クロ [3. 1. 1] ヘプター-2-エン、ビシクロ [2. 2. 2] オクタン、  
5 ビシクロ [2. 2. 2] オクター-2-エン、アダマンタン、ノルアダマンタ  
ン、アゼピン、ジアゼピン、ピラン、オキセピン、チオピラン、チエピン、  
オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジン、  
チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドリジン、ジチアナフタ  
レン、キノリジン、クロメン、ベンゾオキセピン、ベンゾオキサゼピン、ベ  
10 ンゾオキサジアゼピン、ベンゾチエピン、ベンゾチアゼピン、ベンゾチアジ  
アゼピン、ベンゾアゼピン、ベンゾジアゼピン、キサンテン、フェノチアジ  
ン、フェノキサジン、フェノキサチイン、チアンスレン、アジリジン、アゼ  
チジン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾ  
リン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラ  
15 ゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒド  
ロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テ  
トラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テト  
ラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒ  
ドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジ  
20 アゼピン、パーヒドロジアゼピン、オキシラン、オキセタン、ジヒドロフラ  
ン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロ  
オキセピン、テトラヒドロオキセピン、パーヒドロオキセピン、チイラン、  
チエタン、ジヒドロチオフエン、テトラヒドロチオフエン、ジヒドロチオピ  
ラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、  
25 パーヒドロチエピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール (オ  
キサゾリジン)、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾー

- ル (イソオキサゾリジン)、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール  
(チアゾリジン)、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール  
(イソチアゾリジン)、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒド  
5 ロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール (オキサジアゾリジン)、  
ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、  
テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサ  
ゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒド  
ロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾー  
ル、テトラヒドロチアジアゾール (チアジアゾリジン)、ジヒドロチアジン、  
10 テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、  
ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジ  
ヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジア  
ゼピン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、インドリン、イソイ  
ンドリン、ジヒドロベンゾフラン、パーヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソ  
15 ベンゾフラン、パーヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフェン、  
パーヒドロベンゾチオフェン、ジヒドロイソベンゾチオフェン、パーヒドロ  
イソベンゾチオフェン、ジヒドロインダゾール、パーヒドロインダゾール、  
ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロ  
イソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒ  
20 ドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、パーヒドロフタラジン、ジヒド  
ロナフチリジン、テトラヒドロロナフチリジン、パーヒドロロナフチリジン、ジ  
ヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、  
ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、ジ  
ヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、ベン  
25 ゾオキサチアン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ピ  
ラジノモルホリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサ

- ゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロベンゾアゼピン、ジヒドロベンゾジアゼピン、テトラヒドロベンゾジアゼピン、ベンゾジオキセパン、ジヒドロベンゾオキサゼピン、
- 5   ン、テトラヒドロベンゾオキサゼピン、ジヒドロカルバゾール、テトラヒドロカルバゾール、パーヒドロカルバゾール、ジヒドロアクリジン、テトラヒドロアクリジン、パーヒドロアクリジン、ジヒドロジベンゾフラン、ジヒドロジベンゾチオフェン、テトラヒドロジベンゾフラン、テトラヒドロジベンゾチオフェン、パーヒドロジベンゾフラン、パーヒドロジベンゾチオフェン、
- 10   ジオキサラン、ジオキサン、ジチオラン、ジチアン、ジオキサインダン、ベンゾジオキサン、クロマン、ベンゾジチオラン、ベンゾジチアン、アザスピロ [4. 4] ノナン、オキサザスピロ [4. 4] ノナン、ジオキサスピロ [4. 4] ノナン、アザスピロ [4. 5] デカン、チアスピロ [4. 5] デカン、ジチアスピロ [4. 5] デカン、ジオキサスピロ [4. 5] デカン、オキサ
- 15   ザスピロ [4. 5] デカン、アザスピロ [5. 5] ウンデカン、オキサスピロ [5. 5] ウンデカン、ジオキサスピロ [5. 5] ウンデカン、アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン、オキサビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン、アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン、アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン、オキサビシクロ [3. 2. 1] オクタン、アザビシクロ [2. 2. 2] オク
- 20   タン、ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタン、テトラヒドロ- $\beta$ -カルボリン、ヘキサヒドロアゼピノインドール、ヘキサヒドロアゼピノインダゾール、ヘキサヒドロピラゾロピリドアゼピン、テトラヒドロピラゾロイソキノリン、またはテトラヒドロピラゾロナフチリジン環等が挙げられる。

- 本明細書中で用いる芳香環である炭素環としては、例えば、ベンゼン、ア
- 25   ズレン、ナフタレン、フェナントレン、アントラセン環等が挙げられる。

本明細書中で用いる芳香環である複素環としては、例えば、ピロール、イ

- ミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、フラン、チオフェン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、チアジアゾール、インドール、イソインドール、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、プリン、フタラジン、プテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、カルバゾール、 $\beta$ -カルボリン、アクリジン、フェナジン、ジベンゾフラン、ジベンゾチオフェン、フェナントリジン、フェナントロリン、ペリミジン環等が挙げられる。

$R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^9$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ および $R^{16}$ で示される置換基は、Aで示される置換基を有していてもよい環状基における「置換基」と同じ意味を表わす。

- 15  $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ および $R^{20}$ で示される置換基としては、例えば、(1)置換基を有していてもよいアルキル基、(2)置換基を有していてもよいアルケニル基、(3)置換基を有していてもよいアルキニル基、(4)置換基を有していてもよい炭素環基、(5)置換基を有していてもよい複素環基、(6)置換基を有していてもよい水酸基、(7)置換基を有していてもよいチオール基、(8)置換基を有していてもよいアミノ基、(9)置換基を有していてもよいカルバモイル基、(10)置換基を有していてもよいスルファモイル基、(11)カルボキシル基、(12)アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等のC 1～6アルコキシカルボニル基等）、(13)スルホ基（ $-SO_3H$ ）、(14)スルフィノ基、(15)ホスホノ基、(16)ニトロ基、(17)シアノ基、(18)アミジノ基、(19)イミノ基、(20) $-B(OH)_2$ 基、(21)アルキルスルフィニル基（例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル等のC

- 1～4アルキルスルフィニル基等)、(22)芳香環スルフィニル基(例えば、フェニルスルフィニル等のC 6～10芳香環スルフィニル基等)、(23)アルキルスルホニル基(例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル等のC 1～4アルキルスルホニル基等)、(24)芳香環スルホニル基(例えば、フェニルスルホニル等のC 6～10芳香環スルホニル基等)、(25)アシル基(例えば、ホルミル、アセチル、プロパノイル、ピバロイル等のC 1～6アルカノイル基、例えばベンゾイル等のC 6～10芳香環カルボニル基等)(26)オキシ基、(27)チオキシ基、(28)(C 1～6アルコキシイミノ)メチル基(例えば、(メトキシイミノ)メチル基等)等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1ないし5個置換していてもよい。置換基としての「置換基を有していてもよいアルキル基」におけるアルキル基としては、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル、ヘキサデシル、ヘプタデシル、オクタデシル、ノナデシル、イコシル基等の直鎖状または分岐状のC 1～20アルキル基等が挙げられる。ここでアルキル基の置換基としては、水酸基、アミノ基、カルボキシル基、ニトロ基、モノーまたはジ-C 1～6アルキルアミノ基(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等)、N-芳香環アミノ基(例えば、N-フェニルアミノ基等)、N-芳香環-N-アルキルアミノ基(例えば、N-フェニル-N-メチルアミノ基、N-フェニル-N-エチルアミノ基、N-フェニル-N-プロピルアミノ基、N-フェニル-N-ブチルアミノ基、N-フェニル-N-ペンチルアミノ基、N-フェニル-N-ヘキシルアミノ基等)、アシルアミノ基、N-アシル-N-アルキルアミノ基、C 1～6アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ヘキシルオキシ等)、C 3～7シクロアルキル-C 1～6ア

- ルコキシ基（例えば、シクロヘキシルメチルオキシ基、シクロペンチルエチルオキシ基等）、C 3～7シクロアルキルオキシ基（例えば、シクロヘキシルオキシ基等）、C 7～15アラルキルオキシ基（例えば、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ、フェニルプロピルオキシ、ナフチルメチルオキシ、ナフチルエチルオキシ等）、フェノキシ基、C 1～6アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等）、C 1～6アルキルカルボニルオキシ基（例えば、アセトキシ、エチルカルボニルオキシ等）、C 1～4アルキルチオ基（例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ等）、アルキルスルホニル基（例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル等のC 1～4アルキルスルホニル基等）、芳香環スルホニル基（例えば、フェニルスルホニル等のC 6～10芳香環スルホニル基等）、オキシ基、置換基を有していてもよい炭素環基、および置換基を有していてもよい複素環基等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1ないし4個置換していてもよい。ここで、アルキル基の置換基としてのアシルアミノ基およびN-アシル-N-（C 1～6アルキル）アミノ基におけるアシル基は、後述する置換基としての「置換基を有していてもよい水酸基」、「置換基を有していてもよいチオール基」および「置換基を有していてもよいアミノ基」における置換基としてのアシル基と同じ意味を表わす。N-アシル-N-アルキルアミノ基における「アルキル基」としては、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル、ヘキサデシル、ヘプタデシル、オクタデシル、ノナデシル、イコシル基等の直鎖状または分岐状のC 1～20アルキル基等が挙げられる。アルキル基の置換基としての炭素環としては、例えば、一部または全部が飽和されていてもよいC 3～15の単環、二環または三環式芳香族性

- 炭素環等が挙げられる。一部または全部が飽和されていてもよいC 3～15の単環、二環または三環式芳香族性炭素環としては、例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン、シクロウンデカン、シクロド
- 5 デカン、シクロトリドデカン、シクロテトラデカン、シクロペンタデカン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン、ベンゼン、ペンタレン、パーヒドロペンタレン、アズレン、パーヒドロアズレン、インデン、パーヒドロインデン、インダン、ナフタレン、ジ
- 10 ヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタレン、パーヒドロナフタレン、ヘプタレン、パーヒドロヘプタレン、ビフェニレン、a s-インダセン、s-インダセン、アセナフチレン、アセナフテン、フルオレン、フェナレン、フェナントレン、アントラセン環等が挙げられる。また、一部または全部が飽和されていてもよいC 3～15の単環、二環または三環式芳香族性炭素環には
- 15 スピロ結合した二環式炭素環、および架橋した二環式炭素環も含まれ、例えばスピロ[4. 4]ノナン、スピロ[4. 5]デカン、スピロ[5. 5]ウンデカン、ビスクロ[2. 2. 1]ヘプタン、ビスクロ[2. 2. 1]ヘプター2-エン、ビスクロ[3. 1. 1]ヘプタン、ビスクロ[3. 1. 1]ヘプター2-エン、ビスクロ[2. 2. 2]オクタン、ビスクロ[2. 2.
- 20 2]オクター2-エン、アダマンタン、ノルアダマンタン環等が挙げられる。
- ここでアルキル基の置換基としての炭素環の置換基としては、C 1～8アルキル基（例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル基等）、水酸基、アミノ基、カルボキシ基、ニトロ基、モノ-ま
- 25 たはジ-C 1～6アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等）、C 1～6アルコキ

- シ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ヘキシルオキシ等）、C 1～6 アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等）、C 1～6 アルキルカルボニルオキシ基（例えば、アセトキシ、エチルカルボニルオキシ等）、C 1～4 アルキルチオ基（例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ等）、ハロゲン原子（フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、トリハロメチル基（例えば、トリフルオロメチル等）等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に 1 ないし 4 個置換していてもよい。アルキル基の置換基としての複素環としては、例えば、酸素原子、窒素原子または硫黄原子から選択される 1 ないし 5 個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい 3～15 員の単環、二環または三環式芳香族性複素環等が挙げられる。酸素原子、窒素原子または硫黄原子から選択される 1 ないし 5 個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい 3～15 員の単環、二環または三環式芳香族性複素環のうち、酸素原子、窒素原子または硫黄原子から選択される 1 ないし 5 個のヘテロ原子を含む、3～15 員の単環、二環または三環式芳香族性複素環としては、例えば、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフエン、チオピラン、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、インドリジン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフエン、イソベンゾチオフエン、ジチアナフタレン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、キノリジン、プリン、フタラジン、プテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミ

- ダゾール、クロメン、ベンゾオキセピン、ベンゾオキサゼピン、ベンゾオキサジアゼピン、ベンゾチエピン、ベンゾチアゼピン、ベンゾチアジアゼピン、ベンゾアゼピン、ベンゾジアゼピン、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、カルバゾール、 $\beta$ -カルボリン、アクリジン、フェナジン、ジベンゾフラン、キサントエン、ジベンゾチオフェン、フェノチアジン、フェノキサジン、フェノキサチイン、チアンスレン、フェナントリジン、フェナントロリン、ペリミジン環等が挙げられる。酸素原子、窒素原子または硫黄原子から選択される 1 ないし 5 個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい 3 ~ 15 員の単環、二環または三環式芳香族性
- 10 複素環のうち、酸素原子、窒素原子または硫黄原子から選択される 1 ないし 5 個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和された 3 ~ 15 員の単環、二環または三環式複素環としては、アジリジン、アゼチジン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、
- 15 テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジ
- 20 アゼピン、オキシラン、オキセタン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、パーヒドロオキセピン、チイラン、チエタン、ジヒドロチオフェン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、パーヒドロチエピン、ジ
- 25 ヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジ

- ン)、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール(チアゾリジン)、ジ  
ヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール(イソチアゾリジン)、  
ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テ  
トラヒドロオキサジアゾール(オキサジアゾリジン)、ジヒドロオキサジン、  
5 テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジ  
アジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオ  
キサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、  
パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチア  
ジアゾール(チアジアゾリジン)、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジ  
10 ン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピ  
ン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼ  
ピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリ  
ン、チオモルホリン、オキサチアン、インドリン、イソインドリン、ジヒド  
ロベンゾフラン、パーヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、パ  
15 ーヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフェン、パーヒドロベンゾ  
チオフェン、ジヒドロイソベンゾチオフェン、パーヒドロイソベンゾチオフ  
ェン、ジヒドロインダゾール、パーヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、  
テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テト  
ラヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テ  
20 トラヒドロフタラジン、パーヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テ  
トラヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、  
テトラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、  
テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テ  
トラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、ベンゾオキサチアン、ジヒ  
25 ドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、ジ  
ヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベン

- ゾチアゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロベンゾアゼピン、ジヒドロベンゾジアゼピン、テトラヒドロベンゾジアゼピン、ベンゾジオキセパン、ジヒドロベンゾオキサゼピン、テトラヒドロベンゾオキサゼピン、ジヒドロカルバゾール、テトラヒドロカルバゾール、パーヒドロカルバゾール、ジヒドロアクリジン、テトラヒドロアクリジン、パーヒドロアクリジン、ジヒドロジベンゾフラン、ジヒドロジベンゾチオフェン、テトラヒドロジベンゾフラン、テトラヒドロジベンゾチオフェン、パーヒドロジベンゾフラン、パーヒドロジベンゾチオフェン、ジオキソラン、ジオキサン、ジチオラン、ジチアン、ジオキサインダン、ベンゾジオキサン、クロマン、ベンゾジチオラン、ベンゾジチアン環等が挙げられる。ここでアルキル基の置換基としての複素環の置換基としては、C 1～8 アルキル基（例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル基等）、
- 15 水酸基、アミノ基、カルボキシル基、ニトロ基、モノ-またはジ-C 1～6 アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等）、C 1～6 アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ヘキシルオキシ等）、C 1～6 アルコシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等）、C 1～6 アルキルカルボニルオキシ基（例えば、アセトキシ、エチルカルボニルオキシ等）、C 1～4 アルキルチオ基（例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ等）、ハロゲン原子（フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に 1 ないし 4 個置換していてもよい。置換基としての「置換基を有
- 25 していてもよいアルケニル基」におけるアルケニル基としては、例えば、エテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル等の直鎖状または

- 分岐状のC 2～6 アルケニル基等が挙げられる。ここでアルケニル基の置換基は、前記「置換基を有していてもよいアルキル基」における置換基と同じ意味を表わす。置換基としての「置換基を有していてもよいアルキニル基」におけるアルキニル基としては、例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、
- 5   ペンチニル、ヘキシニル等の直鎖状または分岐状のC 2～6 アルキニル基等が挙げられる。ここでアルキニル基の置換基は、前記「置換基を有していてもよいアルキル基」における置換基と同じ意味を表わす。置換基としての「置換基を有していてもよい炭素環基」における炭素環としては、例えば一部または全部が飽和されていてもよいC 3～15の単環、二環または三環式芳香
- 10   族性炭素環等が挙げられる。一部または全部が飽和されていてもよいC 3～15の単環、二環または三環式芳香族性炭素環としては、例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン、シクロウンデカン、シクロドデカン、シクロトリドデカン、シクロテトラデカン、シクロペンタデカン、
- 15   シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン、ベンゼン、ペンタレン、パーヒドロペンタレン、アズレン、パーヒドロアズレン、インデン、パーヒドロインデン、インダン、ナフタレン、ジヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタレン、パーヒドロナフタレン、ヘプタレン、パーヒドロヘプタレン、ビフェニレン、a s-インダセン、s-イ
- 20   ンダセン、アセナフチレン、アセナフテン、フルオレン、フェナレン、フェナントレン、アントラセン環等が挙げられる。また、一部または全部が飽和されていてもよいC 3～15の単環、二環または三環式芳香族性炭素環にはスピロ結合した二環式炭素環、および架橋した二環式炭素環も含まれ、例え
- 25   ばスピロ[4. 4]ノナン、スピロ[4. 5]デカン、スピロ[5. 5]ウンデカン、ビスクロ[2. 2. 1]ヘプタン、ビスクロ[2. 2. 1]ヘプ

- ター2-エン、ビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン、ビシクロ [3. 1. 1] ヘプター2-エン、ビシクロ [2. 2. 2] オクタン、ビシクロ [2. 2. 2] オクター2-エン、アダマンタン、ノルアダマンタン環等が挙げられる。ここで炭素環の置換基としては、例えば、C 1～4アルキル基（例えば、メ
- 5 チル、エチル、プロピル、ブチル等）、C 2～4アルケニル基（例えば、エテニル、プロペニル、ブテニル等）、C 2～4アルキニル基（例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル等）、水酸基、C 1～4アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等）、C 1～6アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等）、チオール基、C 1～4アルキルチオ基（例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ等）、アミノ基、モノーまたはジ- C 1～4アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等）、ハロゲン原子（フ
- 15 ツ素、塩素、臭素、ヨウ素）、トリハロメチル基（例えば、トリフルオロメチル等）、トリハロメトキシ基（例えば、トリフルオロメトキシ等）、トリハロメチルチオ基（例えば、トリフルオロメチルチオ等）、ジハロメチルチオ基（例えば、ジフルオロメチルチオ等）、シアノ基、ニトロ基等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1ないし4個置換していてもよい。置換基としての「置換基を有していてもよい複素環基」における複素
- 20 環としては、例えば、酸素原子、窒素原子または硫黄原子から選択される1ないし5個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい3～15員の単環、二環または三環式芳香族性複素環等が挙げられる。酸素原子、窒素原子または硫黄原子から選択される1ないし5個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい3～15員の単環、二環または三環式
- 25 芳香族性複素環のうち、酸素原子、窒素原子または硫黄原子から選択される1ないし5個のヘテロ原子を含む、3～15員の単環、二環または三環式芳

- 香族性複素環としては、例えば、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフェン、チオピラン、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、インドリジン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、ジチアナフタレン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、キノリジン、プリン、フタラジン、プテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、クロメン、ベンゾオキセピン、ベンゾオキサゼピン、ベンゾオキサジアゼピン、ベンゾチエピン、ベンゾチアゼピン、ベンゾチアジアゼピン、ベンゾアゼピン、ベンゾジアゼピン、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、カルバゾール、 $\beta$ -カルボリン、アクリジン、フェナジン、ジベンゾフラン、キサンテン、ジベンゾチオフェン、フェノチアジン、フェノキサジン、フェノキサチイン、チアンスレン、フェナントリジン、フェナントロリン、ペリミジン環等が挙げられる。酸素原子、窒素原子または硫黄原子から選択される 1 ないし 5 個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい 3～15 員の単環、二環または三環式芳香族性複素環のうち、酸素原子、窒素原子または硫黄原子から選択される 1 ないし 5 個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和された 3～15 員の単環、二環または三環式複素環としては、アジリジン、アゼチジン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒド

- ロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、  
パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パ  
ーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒド  
ロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジ  
5 アゼピン、オキシラン、オキセタン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、  
ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロ  
オキセピン、パーヒドロオキセピン、チイラン、チエタン、ジヒドロチオフ  
ェン、テトラヒドロチオフエン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピ  
ラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、パーヒドロチエピン、ジ  
10 ヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、ジヒ  
ドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジ  
ン）、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、ジ  
ヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、  
ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テ  
15トラヒドロオキサジアゾール（オキサジアゾリジン）、ジヒドロオキサジン、  
テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジ  
アジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオ  
キサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、  
パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチア  
20ジアゾール（チアジアゾリジン）、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジ  
ン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピ  
ン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼ  
ピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリ  
ン、チオモルホリン、オキサチアン、インドリン、イソインドリン、ジヒド  
25ロベンゾフラン、パーヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、パ  
ーヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフエン、パーヒドロベンゾ

- チオフエン、ジヒドロイソベンゾチオフエン、パーヒドロイソベンゾチオフ  
エン、ジヒドロインダゾール、パーヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、  
テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テト  
5 ラヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テ  
トラヒドロフタラジン、パーヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テ  
トラヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、  
テトラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、  
テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テ  
10 ラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、ベンゾオキサチアン、ジヒ  
ドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、ジ  
ヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベン  
ゾチアゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、  
パーヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロベ  
15 ンゾアゼピン、ジヒドロベンゾジアゼピン、テトラヒドロベンゾジアゼピン、  
ベンゾジオキセパン、ジヒドロベンゾオキサゼピン、テトラヒドロベンゾオ  
キサゼピン、ジヒドロカルバゾール、テトラヒドロカルバゾール、パーヒド  
ロカルバゾール、ジヒドロアクリジン、テトラヒドロアクリジン、パーヒド  
ロアクリジン、ジヒドロジベンゾフラン、ジヒドロジベンゾチオフエン、テ  
20 ラヒドロジベンゾフラン、テトラヒドロジベンゾチオフエン、パーヒドロ  
ジベンゾフラン、パーヒドロジベンゾチオフエン、ジオキソラン、ジオキサ  
ン、ジチオラン、ジチアン、ジオキサインダン、ベンゾジオキサン、クロマ  
ン、ベンゾジチオラン、ベンゾジチアン環等が挙げられる。ここで複素環の  
置換基は、前記「置換基を有していてもよい炭素環基」における置換基と同  
じ意味を表わし、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1ないし4個置  
25 換していてもよい。置換基としての「置換基を有していてもよい水酸基」、  
「置換基を有していてもよいチオール基」および「置換基を有していてもよ

いアミノ基」における置換基としては、例えば置換基を有していてもよいアルキル基（前記「置換基を有していてもよいアルキル基」と同じ意味を表わす。）、置換基を有していてもよい炭素環基（前記「置換基を有していてもよい炭素環基」と同じ意味を表わす。）、置換基を有していてもよい複素環

5 基（前記「置換基を有していてもよい複素環基」と同じ意味を表わす。）、アルキルスルホニル基（例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル等のC 1～4アルキルスルホニル基等）、芳香環スルホニル基（例えば、フェニルスルホニル等のC 6～10芳香環スルホニル基等）、アシル基等が挙げられる。ここでアシル基としては、(1)置換基を有していてもよいアルキルカル

10 ボニル基、(2)置換基を有していてもよいアルケニルカルボニル基、(3)置換基を有していてもよいアルキニルカルボニル基、(4)置換基を有していてもよい炭素環カルボニル基、(5)置換基を有していてもよい複素環カルボニル基が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1ないし4個置換していてもよい。「置換基を有していてもよいアルキルカルボニル基」における置

15 換基を有していてもよいアルキルは、前記「置換基を有していてもよいアルキル基」と同じ意味を表わす。「置換基を有していてもよいアルケニルカルボニル基」における置換基を有していてもよいアルケニルは、前記「置換基を有していてもよいアルケニル基」と同じ意味を表わす。「置換基を有していてもよいアルキニルカルボニル基」における置換基を有していてもよいアル

20 キニルは、前記「置換基を有していてもよいアルキニル基」と同じ意味を表わす。「置換基を有していてもよい炭素環カルボニル基」における置換基を有していてもよい炭素環は、前記「置換基を有していてもよい炭素環基」と同じ意味を表わす。「置換基を有していてもよい複素環カルボニル基」における置換基を有していてもよい複素環は、前記「置換基を有していてもよい

25 い複素環基」と同じ意味を表わす。置換基としての「置換基を有していてもよいカルバモイル基」としては、無置換のカルバモイル基、N-モノ-C 1

- ～4アルキルカルバモイル（例えば、N－メチルカルバモイル、N－エチルカルバモイル、N－プロピルカルバモイル、N－イソプロピルカルバモイル、N－ブチルカルバモイル等）、N，N－ジC 1～4アルキルカルバモイル（例えば、N，N－ジメチルカルバモイル、N，N－ジエチルカルバモイル、N，N－ジプロピルカルバモイル、N，N－ジブチルカルバモイル等）、1－ピペリジルカルボニル基等が挙げられる。置換基としての「置換基を有していてもよいスルファモイル基」としては、無置換のスルファモイル基、N－モノC 1～4アルキルスルファモイル（例えば、N－メチルスルファモイル、N－エチルスルファモイル、N－プロピルスルファモイル、N－イソプロピルスルファモイル、N－ブチルスルファモイル等）、N，N－ジC 1～4アルキルスルファモイル（例えば、N，N－ジメチルスルファモイル、N，N－ジエチルスルファモイル、N，N－ジプロピルスルファモイル、N，N－ジブチルスルファモイル等）等が挙げられる。

- 本明細書中、鎖状置換基とは、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアルキニル基を意味し、具体的には、例えば、Aで示される置換基を有していてもよい環状基における「置換基」として示される、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基、または置換基を有していてもよいアルキニル基等が挙げられる。

- 20 本明細書中、環状置換基とは、置換基を有していてもよい炭素環基または置換基を有していてもよい複素環基を意味し、具体的には、例えば、Aで示される置換基を有していてもよい環状基における「置換基」として示される、置換基を有していてもよい炭素環基または置換基を有していてもよい複素環基等が挙げられる。

- 25 Aとして好ましくは、酸素原子、窒素原子および／または硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよ

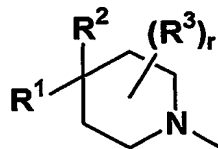
- い3～15員の単環式芳香族性複素環、または酸素原子、窒素原子および／または硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい4～15員の二環または三環式芳香族性複素環であり、より好ましくは、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、5 ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフエン、チオピラン、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、アジリジン、アゼチジン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、オキシラン、オキセタン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、パーヒドロオキセピン、チイラン、チエタン、ジヒドロチオフエン、テトラヒドロチオフエン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、パーヒドロチエピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、ジヒドロフ
- 10
- 15
- 20
- 25

- ラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロ  
オキサジアゾール（オキサジアゾリジン）、ジヒドロオキサジン、テトラヒ  
ドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、  
ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピ  
5   ン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒド  
ロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾー  
ル（チアジアゾリジン）、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒ  
ドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テト  
ラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テ  
10   トラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオ  
モルホリン、オキサチアン、ジオキソラン、ジオキサン、ジチオラン、ジチ  
アン、インドール、イソインドール、インドリジン、ベンゾフラン、イソベ  
ンゾフラン、ベンゾチオフエン、イソベンゾチオフエン、ジチアナフタレン、  
インダゾール、キノリン、イソキノリン、キノリジン、プリン、フタラジン、  
15   プテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベン  
ゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、クロメン、ベン  
ゾオキセピン、ベンゾオキサゼピン、ベンゾオキサジアゼピン、ベンゾチエ  
ピン、ベンゾチアゼピン、ベンゾチアジアゼピン、ベンゾアゼピン、ベンゾ  
ジアゼピン、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、  
20   カルバゾール、 $\beta$ -カルボリン、アクリジン、フェナジン、ジベンゾフラン、  
キサンテン、ジベンゾチオフエン、フェノチアジン、フェノキサジン、フェ  
ノキサチイン、チアンスレン、フェナントリジン、フェナントロリン、ペリ  
ミジン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロベンゾフラン、パーヒドロ  
ベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、パーヒドロイソベンゾフラン、  
25   ジヒドロベンゾチオフエン、パーヒドロベンゾチオフエン、ジヒドロイソベ  
ンゾチオフエン、パーヒドロイソベンゾチオフエン、ジヒドロインダゾール、

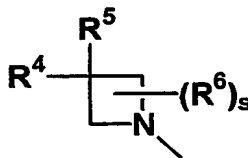
- パーヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、パーヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、ベンゾオキサチアン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロベンゾアゼピン、ジヒドロベンゾジアゼピン、テトラヒドロベンゾジアゼピン、ベンゾジオキセパン、ジヒドロベンゾオキサゼピン、テトラヒドロベンゾオキサゼピン、ジヒドロカルバゾール、テトラヒドロカルバゾール、パーヒドロカルバゾール、ジヒドロアクリジン、テトラヒドロアクリジン、パーヒドロアクリジン、ジヒドロジベンゾフラン、ジヒドロジベンゾチオフエン、テトラヒドロジベンゾフラン、テトラヒドロジベンゾチオフエン、パーヒドロジベンゾフラン、パーヒドロジベンゾチオフエン、ジオキサインダン、ベンゾジオキサン、クロマン、ベンゾジチオラン、ベンゾジチアン、アザスピロ [4. 4] ノナン、オキサザスピロ [4. 4] ノナン、ジオキサスピロ [4. 4] ノナン、アザスピロ [4. 5] デカン、チアスピロ [4. 5] デカン、ジチアスピロ [4. 5] デカン、ジオキサスピロ [4. 5] デカン、オキサザスピロ [4. 5] デカン、アザスピロ [5. 5] ウンデカン、オキサスピロ [5. 5] ウンデカン、ジオキサスピロ [5. 5] ウンデカン、アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン、オキサビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン、アザビシクロ [3. 1. 1]

- ヘプタン、アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン、オキサビシクロ [3. 2. 1] オクタン、アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン、ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタン、テトラヒドロ-β-カルボリン、ヘキサヒドロアゼピノ [3, 4-b] インドール、1, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロアゼピノ [4, 3-f] インダゾール、1, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロピラゾロ [4', 3': 5, 6] ピリド [2, 3-c] アゼピン、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-g] イソキノリン、または5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ [3, 4-b] -1, 7-ナフチリジン環であり、さらに好ましくは、

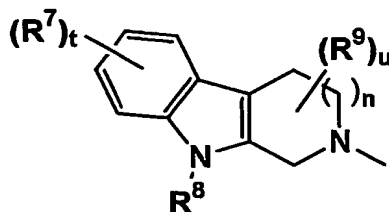
10



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) または

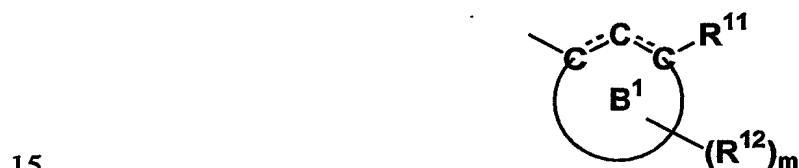


- 15 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) である。

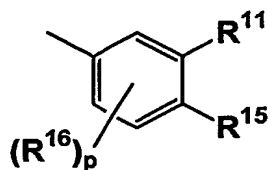
Bとして好ましくは芳香環であり、より好ましくはベンゼン、アズレン、ナフタレン、フェナントレン、アントラセン、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、

- ピリダジン、フラン、チオフェン、オキサゾール、イソオキサゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、チアジアゾール、インドール、イソインドール、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、プリン、フタラジン、プテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、カルバゾール、 $\beta$ -カルボリン、アクリジン、フェナジン、ジベンゾフラン、ジベンゾチオフェン、フェナントリジン、フェナントロリン、またはペリミジン環であり、
- 5 さらに好ましくはベンゼン、ピリジン、オキサゾール、チオフェン、フラン、またはピリミジン環であり、最も好ましくはベンゼンまたはピリジン環である。

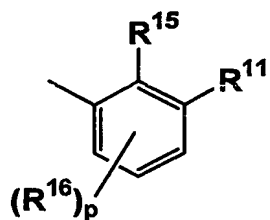
Bの炭素環としては、好ましくは二以上の置換基を有する炭素環であり、より好ましくは



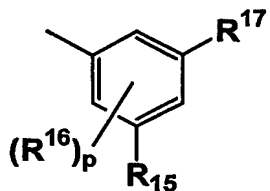
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) であり、さらに好ましくは



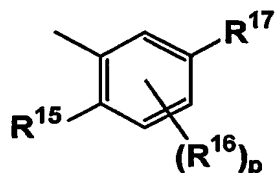
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

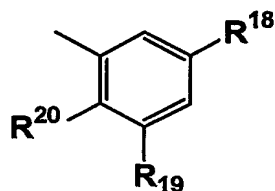


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)



5

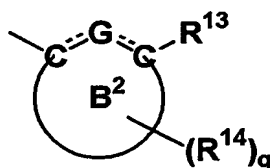
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) または



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) である。

Bの複素環としては、好ましくは二以上の置換基を有する複素環であり、

10 より好ましくは



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) である。

Xとして好ましくは単結合、置換基を有していてもよいC 1～6アルキレ

ン基、酸素原子、硫黄原子、または置換基を有していてもよい窒素原子であり、より好ましくは単結合、カルボニル基、チオカルボニル基、酸素原子、またはC 1～6 アルキル基で置換基を有していてもよい窒素原子であり、さらに好ましくは単結合、カルボニル基、チオカルボニル基、 $-NH-$ 基であり、最も好ましくは単結合である。

Yとして好ましくは単結合、置換基を有していてもよいC 1～6 アルキレン基、酸素原子、硫黄原子、または置換基を有していてもよい窒素原子であり、より好ましくは単結合、カルボニル基、チオカルボニル基、酸素原子、またはC 1～6 アルキル基で置換基を有していてもよい窒素原子であり、さらに好ましくは単結合、カルボニル基、チオカルボニル基、 $-NH-$ 基であり、最も好ましくはカルボニル基またはチオカルボニル基である。

Zとして好ましくは単結合、置換基を有していてもよいC 1～6 アルキレン基、酸素原子、硫黄原子、または置換基を有していてもよい窒素原子であり、より好ましくは単結合、カルボニル基、チオカルボニル基、酸素原子、またはC 1～6 アルキル基で置換基を有していてもよい窒素原子であり、さらに好ましくは単結合、カルボニル基、チオカルボニル基、 $-NH-$ 基であり、最も好ましくは $-NH-$ 基である。

Aの置換基としての $R^1$ として好ましくは、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよい炭素環基、置換基を有していてもよい複素環基、または置換基を有していてもよいアミノ基であり、より好ましくは、置換基を有していてもよいアルキル基または置換基を有していてもよい炭素環基であり、さらに好ましくは、複素環で置換されたメチル基、エトキシメチル基、イソプロピル基、 $n$ -ブチル基、 $tert$ -ブチル基、3-メチルブチル基、1-エチルプロピル基、2-エチルブチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、テトラヒドロピラニル基、フェニル基、フルオ

ロフェニル基、クロロフェニル基、プロモフェニル基、トルイル基、メトキシフェニル基、またはナフチル基である。

$R^2$ として好ましくは、水酸基である。

$R^4$ として好ましくは、置換基を有していてもよい環状基、または置換基を有していてもよいアミノ基であり、より好ましくは、置換基を有していてもよい複素環である。

$R^5$ として好ましくは、水素原子である。

$R^8$ として好ましくは、水素原子、メチル基、またはエチル基である。

$R^{11}$ として好ましくは、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよい水酸基、置換基を有していてもよいアミノ基、アルコキシカルボニル基、シアノ基、またはハロゲン原子であり、より好ましくは、トリフルオロメチル基、置換基を有していてもよいフェノキシ基、シクロヘキシルオキシ基、シアノ基、フッ素原子、または塩素原子である。

$R^{12}$ として好ましくは、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよい水酸基、置換基を有していてもよいアミノ基、アルコキシカルボニル基、シアノ基、またはハロゲン原子であり、より好ましくは、トリフルオロメチル基、置換基を有していてもよいフェノキシ基、シクロヘキシルオキシ基、シアノ基、フッ素原子、または塩素原子である。

$R^{13}$ として好ましくは、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよい水酸基、置換基を有していてもよいアミノ基、アルコキシカルボニル基、シアノ基、またはハロゲン原子であり、より好ましくは、トリフルオロメチル基、置換基を有していてもよいフェノキシ基、シクロヘキシルオキシ基、シアノ基、フッ素原子、または塩素原子である。

$R^{14}$ として好ましくは、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよい水酸基、置換基を有していてもよいアミノ基、アルコキシカルボニル基、シアノ基、またはハロゲン原子であり、より好ましくは、ト

リフルオロメチル基、置換基を有していてもよいフェノキシ基、シクロヘキシルオキシ基、シアノ基、フッ素原子、または塩素原子である。

$R^{15}$ として好ましくは、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよい水酸基、置換基を有していてもよいアミノ基、アルコキシカルボニル基、シアノ基、またはハロゲン原子であり、より好ましくは、トリフルオロメチル基、置換基を有していてもよいフェノキシ基、シクロヘキシルオキシ基、シアノ基、フッ素原子、または塩素原子である。

$R^{16}$ として好ましくは、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよい水酸基、置換基を有していてもよいアミノ基、アルコキシカルボニル基、シアノ基、またはハロゲン原子であり、より好ましくは、トリフルオロメチル基、置換基を有していてもよいフェノキシ基、シクロヘキシルオキシ基、シアノ基、フッ素原子、または塩素原子である。

$R^{17}$ として好ましくは、置換基を有していてもよい水酸基、置換基を有していてもよいアミノ基、アルコキシカルボニル基、またはシアノ基であり、より好ましくは、置換基を有していてもよいフェノキシ基、シクロヘキシルオキシ基、またはシアノ基である。

$R^{18}$ として好ましくは、置換基を有していてもよい水酸基、置換基を有していてもよいアミノ基、アルコキシカルボニル基、またはシアノ基であり、より好ましくは、置換基を有していてもよいフェノキシ基、シクロヘキシルオキシ基、またはシアノ基である。

$R^{19}$ として好ましくは、置換基を有していてもよい水酸基、置換基を有していてもよいアミノ基、アルコキシカルボニル基、またはシアノ基であり、より好ましくは、置換基を有していてもよいフェノキシ基、シクロヘキシルオキシ基、またはシアノ基である。

$R^{20}$ として好ましくは、置換基を有していてもよい水酸基、置換基を有していてもよいアミノ基、アルコキシカルボニル基、またはシアノ基であり、

より好ましくは、置換基を有していてもよいフェノキシ基、シクロヘキシルオキシ基、またはシアノ基である。

r として好ましくは、0 または 1、2 の整数であり、より好ましくは 0 である。

5 s として好ましくは、0 または 1、2 の整数であり、より好ましくは 0 である。

t として好ましくは、0 または 1、2 の整数であり、より好ましくは 0 である。

10 u として好ましくは、0 または 1、2 の整数であり、より好ましくは 0 である。

n として好ましくは、1 である。

m として好ましくは、1、2 の整数であり、より好ましくは 1 である。

G として好ましくは、炭素原子、窒素原子または酸素原子であり、より好ましくは、炭素原子または窒素原子である。

15 p として好ましくは、0 または 1 であり、より好ましくは 0 である。

q として好ましくは、1、2 の整数であり、より好ましくは 1 である。

一般式 (II) で示される化合物の式中の各基の定義は、WO01/98301 号明細書に詳しく記載されている。

本発明で使用する EDG-5 アンタゴニストは、EDG-5 に作用し、EDG-5 を不活性化するものであれば何でも構わない。例えば、一般式 (I) 20 で示される化合物が好適に用いられる。具体的には、実施例に記載される化合物はすべて好ましい。また、本発明において好ましく使用される化合物としては、WO01/98301 号明細書の実施例に記載されている化合物が挙げられる。中でも、N-(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-6-イル) アミノ-N'-(3-クロロフェニル) 尿素、N-(2, 25 6-ジクロロ-4-ピリジニル)-2-(4-イソプロピル-1, 3-ジメ

チルー 1 H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) ヒドラジンカルボキサミドが特に好ましい。

本発明で使用する EDG-5 アゴニストは、EDG-5 に作用し、EDG-5 を活性化するものであれば何でも構わない。

- 5 本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキレン、アルケニレン、アルキニレンには直鎖のものおよび分枝鎖のものが含まれる。さらに、二重結合、環、縮合環における異性体 (E、Z、シス、トランス体)、不斉炭素の存在等による異性体 (R、S 体、 $\alpha$ 、 $\beta$  配置、
- 10 エナンチオマー、ジアステレオマー)、旋光性を有する光学活性体 (D、L、d、l 体)、クロマトグラフ分離による極性体 (高極性体、低極性体)、平衡化合物、回転異性体、これらの任意の割合の混合物、ラセミ混合物は、すべて本発明に含まれる。

- 一般式 (I) で示される化合物は、公知の方法で薬学的に許容される塩に変換される。薬学的に許容される塩は、水溶性のものが好ましい。
- 15

- 本発明化合物の薬学的に許容される塩としては、例えば、アルカリ金属 (カリウム、ナトリウム、リチウム等) の塩、アルカリ土類金属 (カルシウム、マグネシウム等) の塩、アンモニウム塩 (テトラメチルアンモニウム塩、テトラブチルアンモニウム塩等)、有機アミン (トリエチルアミン、メチルア
- 20 ミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス (ヒドロキシメチル) メチルアミン、リジン、アルギニン、N-メチルー D-グルカミン等) の塩、酸付加物塩 (無機酸塩 (塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩等)、有機酸塩 (酢酸塩、トリ
- 25 フルオロ酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、

ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩等)等)が挙げられる。

本発明化合物の薬学的に許容される塩には、溶媒和物、または上記本発明化合物のアルカリ(土類)金属塩、アンモニウム塩、有機アミン塩、酸付加物塩の溶媒和物も含まれる。

溶媒和物は非毒性かつ水溶性であることが好ましい。適当な溶媒和物としては、例えば水、アルコール系溶媒(エタノール等)等の溶媒和物が挙げられる。

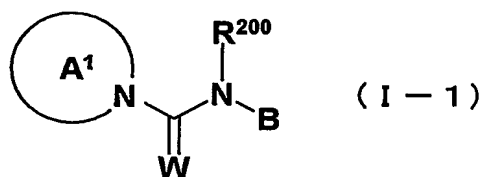
また、一般式(I)で示される化合物のプロドラッグは、生体内において酵素や胃酸等による反応により一般式(I)で示される化合物に変換される化合物をいう。一般式(I)で示される化合物のプロドラッグとしては、一般式(I)で示される化合物がアミノ基を有する場合、そのアミノ基がアシル化、アルキル化、リン酸化された化合物(例えば、一般式(I)で示される化合物のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラン化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、アセトキシメチル化、tert-ブチル化された化合物等)；一般式(I)で示される化合物が水酸基を有する場合、その水酸基がアシル化、アルキル化、リン酸化、ホウ酸化された化合物(例えば、一般式(I)で示される化合物の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物等)；一般式(I)で示される化合物がカルボキシ基を有する場合そのカルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物(例えば、一般式(I)で示される化合物のカルボキシ基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシ

- カルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソレン－４－イル）メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物等）；等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって製造することができる。また、一般式（Ⅰ）で示される化合物のプロドラッグは水和物および非水和物のいずれであってもよい。

〔本発明化合物の製造方法〕

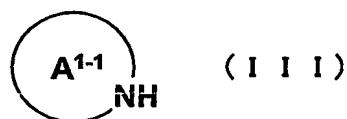
- 一般式（Ⅰ）で示される本発明化合物は、公知の方法、例えば以下に示す方法、これらに準ずる方法または実施例に示す方法に従って製造することができる。なお、以下各製造方法において、原料化合物は塩として用いてよい。このような塩としては、前記した一般式（Ⅰ）の薬学的に許容される塩として記載されたものが用いられる。

- a) 一般式（Ⅰ）で示される化合物のうち、Aが窒素原子を含有する複素環基を表わし、Xが単結合を表わし、Yが－CO－または－CS－を表わし、Zが－NR<sup>103</sup>－または－NH－を表わし、Bが置換基を有していてもよい環状基を表わす化合物、すなわち一般式（Ⅰ－１）

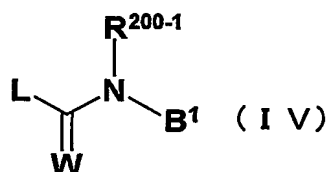


- （式中、A<sup>1</sup>は、窒素原子を含有する複素環基を表わし、Wは酸素原子または硫黄原子を表わし、R<sup>200</sup>は水素原子またはR<sup>103</sup>を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。）で示される化合物は、以下の方法によって製造することができる。

一般式（Ⅰ－１）で示される化合物は、一般式（Ⅲ）



(式中、 $\text{A}^{1-1}$ は $\text{A}^1$ と同じ意味を表わすが、 $\text{A}^{1-1}$ によって表わされる基に含まれるカルボキシル基、水酸基、アミノ基またはチオール基は保護が必要な場合には保護されているものとする。) で示される化合物と、一般式 (IV)



5

(式中、Lは脱離基(例えば、ハロゲン原子、イミダゾリル基等)を表わし、 $\text{B}^1$ および $\text{R}^{200-1}$ はBおよび $\text{R}^{200}$ と同じ意味を表わすが、 $\text{B}^1$ および $\text{R}^{200-1}$ によって表わされる基に含まれるカルボキシル基、水酸基、アミノ基またはチオール基は保護が必要な場合には保護されているものとする。その他の

10 記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

一般式 (III) で示される化合物と、一般式 (IV) で示される化合物の反応は、例えば、一般式 (III) で示される化合物を塩基(ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等)の存在下、一般式 (IV) で示される化合物と有機溶媒(クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等)中、

15  $0^\circ\text{C}$ ～還流温度の温度で反応させることにより行なわれる。

または、一般式 (III) で示される化合物を有機溶媒(ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等)中、アルカリ水溶液(重曹水または水酸化ナトリウム溶液等)を用いて、一般式 (IV) で示される化合物と  $0^\circ\text{C}$ ～

20 還流温度の温度で反応させることにより行なうこともできる。

カルボキシル基、水酸基、アミノ基またはチオール基の保護基の脱保護反

応は、よく知られており、例えば、

- (1) アルカリ加水分解、
- (2) 酸性条件下における脱保護反応、
- (3) 加水素分解による脱保護反応、
- 5 (4) シリル基の脱保護反応、
- (5) 金属を用いた脱保護反応、
- (6) 金属錯体を用いた脱保護反応等が挙げられる。

これらの方法を具体的に説明すると、

- (1) アルカリ加水分解による脱保護反応は、例えば、有機溶媒（メタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）中、アルカリ金属の水酸化物（水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等）、アルカリ土類金属の水酸化物（水酸化バリウム、水酸化カルシウム等）または炭酸塩（炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等）あるいはその水溶液もしくはこれらの混合物を用いて、0～40℃の温度で行なわれる。

- 15 (2) 酸条件下での脱保護反応は、例えば、有機溶媒（ジクロロメタン、クロロホルム、ジオキサン、酢酸エチル、アニソール等）中、有機酸（酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、p-トシル酸等）、または無機酸（塩酸、硫酸等）もしくはこれらの混合物（臭化水素／酢酸等）中、2, 2, 2-トリフルオロエタノールの存在下または非存在下、0～100℃の温度で
- 20 行なわれる。

- (3) 加水素分解による脱保護反応は、例えば、溶媒（エーテル系（テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル等）、アルコール系（メタノール、エタノール等）、ベンゼン系（ベンゼン、トルエン等）、ケトン系（アセトン、メチルエチルケトン等）、ニトリル系（アセトニトリル等）、アミド系（ジメチルホルムアミド等）、水、酢酸エチル、酢酸またはそれらの2以上の混合溶媒等）中、触媒（パラジウム-炭素、パ
- 25

ラジウム黒、水酸化パラジウム-炭素、酸化白金、ラネーニッケル等)の存在下、常圧または加圧下の水素雰囲気下またはギ酸アンモニウム存在下、0～200℃の温度で行なわれる。

(4) シリル基の脱保護反応は、例えば、水と混和しうる有機溶媒（テトラヒドロフラン、アセトニトリル等）中、テトラブチルアンモニウムフルオリドを用いて、0～40℃の温度で行なわれる。

(5) 金属を用いた脱保護反応は、例えば、酸性溶媒（酢酸、pH4.2～7.2の緩衝液またはそれらの溶液とテトラヒドロフラン等の有機溶媒との混合液）中、粉末亜鉛の存在下、必要であれば超音波をかけながら、0～40℃の温度で行なわれる。

(6) 金属錯体を用いる脱保護反応は、例えば、有機溶媒（ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトニトリル、ジオキサン、エタノール等）、水またはそれらの混合溶媒中、トラップ試薬（水素化トリブチルスズ、トリエチルシラン、ジメドン、モルホリン、ジエチルアミン、ピロリジン等）、有機酸（酢酸、ギ酸、2-エチルヘキサン酸等）および/または有機酸塩（2-エチルヘキサン酸ナトリウム、2-エチルヘキサン酸カリウム等）の存在下、ホスフィン系試薬（トリフェニルホスフィン等）の存在下または非存在下、金属錯体（テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)、二塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、酢酸パラジウム(II)、塩化トリス(トリフェニルホスフィン)ロジウム(I)等）を用いて、0～40℃の温度で行なわれる。

また、上記以外にも、例えば、T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1999に記載された方法によって、脱保護反応を行なうことができる。

カルボキシシル基の保護基としては、例えばメチル基、エチル基、アリル基、t-ブチル基、トリクロロエチル基、ベンジル(Bn)基、フェナシル基、

p-メトキシベンジル基、トリチル基、2-クロロトリチル基またはそれらの構造が結合した固相担体等が挙げられる。

水酸基の保護基としては、例えば、メチル基、トリチル基、メトキシメチル (MOM) 基、1-エトキシエチル (EE) 基、メトキシエトキシメチル (MEM) 基、2-テトラヒドロピラニル (THP) 基、トリメチルシリル (TMS) 基、トリエチルシリル (TES) 基、t-ブチルジメチルシリル (TBDMS) 基、t-ブチルジフェニルシリル (TBDPS) 基、アセチル (Ac) 基、ピバロイル基、ベンゾイル基、ベンジル (Bn) 基、p-メトキシベンジル基、アリルオキシカルボニル (Alloc) 基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル (Troc) 基等が挙げられる。

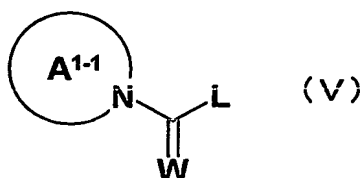
アミノ基の保護基としては、例えばベンジルオキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル (Alloc) 基、1-メチル-1-(4-ビフェニル) エトキシカルボニル (Bpoc) 基、トリフルオロアセチル基、9-フルオレニルメトキシカルボニル基、ベンジル (Bn) 基、p-メトキシベンジル基、ベンジルオキシメチル (BOM) 基、2-(トリメチルシリル) エトキシメチル (SEM) 基等が挙げられる。

チオール基の保護基としては、例えばベンジル基、メトキシベンジル基、メトキシメチル (MOM) 基、2-テトラヒドロピラニル (THP) 基、ジフェニルメチル基、アセチル (Ac) 基が挙げられる。

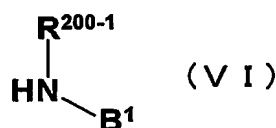
カルボキシル基、水酸基、アミノ基またはチオール基の保護基としては、上記した以外にも容易にかつ選択的に脱離できる基であれば特に限定されない。例えば、T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, New York, 1999 に記載されたものが用いられる。

当業者には容易に理解できることではあるが、これらの脱保護反応を使い分けることにより、目的とする本発明化合物を容易に製造することができる。

一般式 (I-1) で示される化合物は、一般式 (V)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と、  
一般式 (VI)



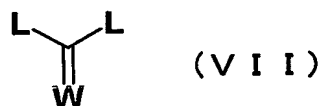
- 5 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことによっても製造することができる。

一般式 (V) で示される化合物と、一般式 (VI) で示される化合物の反応は、例えば、一般式 (V) で示される化合物を塩基 (ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等) の存在下、一般式 (VI) で示される化合物と有機溶媒 (クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等) 中、  
10 0℃～還流温度の温度で反応させることにより行なわれる。

または、一般式 (V) で示される化合物を有機溶媒 (ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等) 中、アルカリ水溶液 (重曹水または水酸化ナトリウム溶液等) を用いて、一般式 (VI) で示される化合物と 0℃～  
15 還流温度の温度で反応させることにより行なうこともできる。

保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行うことができる。

一般式 (I-1) で示される化合物は、一般式 (III) で示される化合物、  
20 一般式 (VI) で示される化合物および一般式 (VII)



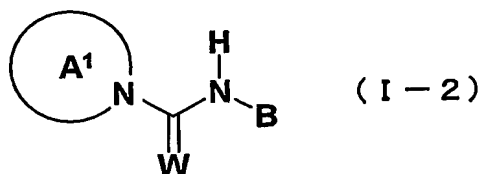
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことによっても製造することができる。

- 5 一般式 (III) で示される化合物、一般式 (VI) で示される化合物および一般式 (VII) で示される化合物の反応は、例えば、有機溶媒 (酢酸エチル、クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ベンゼン、トルエン等) 中または無溶媒で、一般式 (III) で示される化合物、
- 10 一般式 (VI) で示される化合物、一般式 (VII) で示される化合物 (例えば、ホスゲン化合物 (ホスゲン、チオホスゲン、トリホスゲン (ビス (トリクロロメチル) カーボネート) 等)、イミダゾール化合物 (例えば、CDI (カルボニルジイミダゾール)、TCDI (チオカルボニルジイミダゾール) 等) および塩基 (ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等) の存在下、 $-20^{\circ}\text{C}$  ~ 還流
- 15 温度で反応させることによって製造することができる。

この反応は不活性気体存在下、無水条件下で行なうことが好ましい。

保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行うことができる。

- b) 一般式 (I) で示される化合物のうち、Aが窒素原子を含有する複素環基を表わし、Xが単結合を表わし、Yが $-\text{CO}-$ または $-\text{CS}-$ を表わし、
- 20 Zが $-\text{NH}-$ を表わし、Bが置換基を有していてもよい環状基を表わす化合物、すなわち一般式 (I-2)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、  
一般式 (III) で示される化合物と、一般式 (VIII)



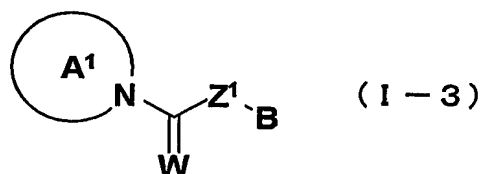
- (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を反  
5 応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことによっても製  
造することができる。

- 一般式 (III) で示される化合物と一般式 (VIII) で示される化合物との反応  
は、例えば、有機溶媒 (トルエン、ベンゼン、キシレン、テトラヒドロフラン  
、塩化メチレン、ジエチルエーテル、1, 2-ジクロロエタン等) 中、0℃  
10 ~還流温度で行なうことができる。

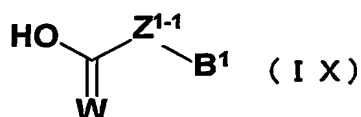
この反応は不活性気体存在下、無水条件下で行なうことが好ましい。

保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行うことができる。

- c) 一般式 (I) で示される化合物のうち、Aが窒素原子を含有する複素  
環基を表わし、Xが単結合を表わし、Yが-CO-または-CS-を表わし、  
15 Zが1または2個の置換基を有していてもよいメチレン基を表わし、Bが置  
換基を有していてもよい環状基を表わす化合物、すなわち一般式 (I-3)



- (式中、Z<sup>1</sup>は-CH<sub>2</sub>-、-CHR<sup>101</sup>-、または-CR<sup>101</sup>R<sup>102</sup>-を表わ  
し、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、一般  
20 式 (III) で示される化合物と、一般式 (IX)



(式中、 $Z^{1-1}$ は $Z^1$ と同じ意味を表わすが、 $Z^{1-1}$ によって表わされる基に含まれるカルボキシ基、水酸基、アミノ基またはチオール基は保護が必要な場合には保護されているものとする。その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物を反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保

5 護反応に付すことにより製造することができる。

一般式 (III) で示される化合物と、一般式 (IX) で示される化合物の反応は、例えば、

- (1) 酸ハライドを用いる方法、
- (2) 混合酸無水物を用いる方法、
- 10 (3) 縮合剤を用いる方法等が挙げられる。

これらの方法を具体的に説明すると、

- (1) 酸ハライドを用いる方法は、例えば、一般式 (IX) で示される化合物を有機溶媒 (クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等) 中または無溶媒で、酸ハライド化剤 (オキザリルクロライド、チオニルクロライド等) と  $-20^{\circ}\text{C}$  ~ 還流温度で反応させ、得られた酸ハライドを塩基 (ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等) の存在下、一般式 (III) で示される化合物と有機溶媒 (クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、酢酸エチル等) 中、 $0 \sim 40^{\circ}\text{C}$  の温度で反応させることにより行なわれる。また、  
15 得られた酸ハライドを有機溶媒 (ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン等) 中、相間移動触媒 (テトラブチルアンモニウムクロライド、トリエチルベンジルアンモニウムクロリド、トリ  $n$ -オクチルメチルアンモニウムクロリド、トリメチルデシルアンモニウムクロリド、テトラメチル  
20 アンモニウムブロミド等の四級アンモニウム塩等) の存在下または非存在下、アルカリ水溶液 (重曹水または水酸化ナトリウム溶液等) を用いて、一般式

(III) で示される化合物と 0～40℃で反応させることにより行なうこともできる。

(2) 混合酸無水物を用いる方法は、例えば、一般式 (IX) で示される化合物を有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中または無溶媒で、塩基（ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等）の存在下、酸ハライド（ピバロイルクロライド、トシルクロライド、メシルクロライド等）、または酸誘導体（クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチル等）と、0～40℃で反応させ、得られた混合酸無水物を有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、一般式 (III) で示される化合物と 0～40℃で反応させることにより行なわれる。

(3) 縮合剤を用いる方法は、例えば、一般式 (IX) で示される化合物と一般式 (III) で示される化合物を、有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、または無溶媒で、塩基（ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等）の存在下または非存在下、縮合剤（1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド (EDC)、1, 1'-カルボニルジイミダゾール (CDI)、2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨウ素、1-プロピルホスホン酸環状無水物 (1-propanephosphonic acid cyclic anhydride, PPA) 等）を用い、1-ヒドロキシベンズトリアゾール (HOBt) を用いるか用いなくて、0～40℃で反応させることにより行なわれる。

これら (1)、(2) および (3) の反応は、いずれも不活性ガス（アルゴン、窒素等）雰囲気下、無水条件で行なうことが望ましい。

保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行うことができる。

出発原料または試薬として用いる一般式 (III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、および (IX) で示される化合物は、それ自体公知であるか、あるいは公知の方法、例えば、「Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999)」に記載された方法を用いることにより容易に製造することができる。

一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、上記に示した以外の化合物については、本明細書中に記載された実施例、あるいは公知の方法、例えば、「Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999)」に記載された方法を組み合わせて用いることで製造することができる。

本明細書中の各反応において、加熱を伴う反応は、当業者にとって明らかなように、水浴、油浴、砂浴またはマイクロウェーブを用いて行なうことができる。

15 本明細書中の各反応において、適宜、高分子ポリマー（例えば、ポリスチレン、ポリアクリルアミド、ポリプロピレン、ポリエチレングリコール等）に担持させた固相担持試薬を用いてもよい。

本明細書中の各反応において、反応生成物は通常の前製手段、例えば、常圧下または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用いた高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、イオン交換樹脂、スカベンジャー樹脂あるいはカラムクロマトグラフィーまたは洗浄、再結晶などの方法により精製することができる。精製は各反応ごとに行なってもよいし、いくつかの反応終了後に行なってもよい。

一般式 (II) で示される化合物は、WO01/98301 号明細書に記載の方法により製造することができる。

EDG-5 調節剤は血管の収縮または拡張による疾患の治療および／また

は予防剤として有用である。より詳しく言えば、EDG-5調節剤のうちEDG-5アンタゴニストは血管の収縮による疾患、例えばくも膜下出血または脳梗塞後の脳血管攣縮性疾患、心血管攣縮性疾患、高血圧、腎疾患、心筋梗塞、狭心症、不整脈、肝硬変に伴う門脈圧の亢進、肝硬変に伴う静脈瘤等の治療および／または予防剤として、またEDG-5アゴニストは血管の拡張による疾患、例えば慢性頭痛（例えば、偏頭痛、緊張型頭痛、それらの混合型頭痛または群発頭痛）、痔核、鬱血性疾患等の治療および／または予防剤として有用である。なお、高血圧には例えば心不全、糖尿病または腎症など合併症を伴う高血圧症や、二次性高血圧症なども含まれる。

#### 10 [毒性]

本発明に用いられる化合物の毒性は低いものであり、医薬として使用するために十分に安全である。

#### 産業上の利用可能性

#### 15 [医薬品への適用]

本発明で使用されるEDG-5調節剤は、EDG-5に特異的に結合しアンタゴニストまたはアゴニスト作用を示すため、S1PによりEDG-5を介して引き起こされる血管の収縮または拡張による疾患の治療および／または予防に有用であると考えられる。特に、EDG-5アンタゴニストは血管の収縮による疾患、例えばくも膜下出血または脳梗塞後の脳血管攣縮性疾患、心血管攣縮性疾患、高血圧、腎疾患、心筋梗塞、狭心症、不整脈、肝硬変に伴う門脈圧の亢進、肝硬変に伴う静脈瘤等の治療および／または予防、またEDG-5アゴニストは血管の拡張による疾患、例えば慢性頭痛（例えば、偏頭痛、緊張型頭痛、それらの混合型頭痛または群発頭痛）、痔核、鬱血性疾患等の治療および／または予防に有用である。

また、EDG-5アンタゴニストは、血管の収縮による疾患以外にも例え

ば、肺線維症、肝線維症、腎線維症、気管支喘息、腎症、糖尿病、または高脂血症などにも有効である。

本発明に用いられるEDG-5調節剤を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。

5 さらに、本発明においては、EDG-5調節剤は、

- 1) その化合物の予防および／または治療効果の補完および／または増強、
- 2) その化合物の動態・吸収改善、投与量の低減、および／または
- 3) その化合物の副作用の軽減を目的として他の薬剤と組み合わせた併用剤として投与してもよい。

10 EDG-5調節剤と他の薬剤の併用剤は、1つの製剤中に両成分を配合した配合剤の形態で投与してもよく、また別々の製剤にして投与する形態をとってもよい。この別々の製剤にして投与する場合には、同時投与および時間差による投与が含まれる。また、時間差による投与は、EDG-5調節剤を先に投与し、他の薬剤を後に投与してもよいし、他の薬剤を先に投与し、EDG-5調節剤を後に投与してもよい。それぞれの投与方法は同じでも異な

15 ってもよい。

上記併用剤により、予防および／または治療効果を奏する疾患は特に限定されず、EDG-5調節剤の予防および／または治療効果を補完および／または増強する疾患であればよい。

20 EDG-5アンタゴニストの高血圧に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば、カルシウム拮抗薬、アンジオテンシンII拮抗剤、アンジオテンシン変換酵素阻害剤、利尿剤、ホスホジエステラーゼ4阻害剤、プロスタグランジン類（以下、PGと略記することがある。）、アルドステロン拮抗剤等が挙げられる。

25 EDG-5アンタゴニストの腎疾患に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば、ステロイド

剤、ホスホジエステラーゼ 4 阻害剤、非ステロイド系抗炎症薬、トロンボキサン A<sub>2</sub> 受容体拮抗剤、ロイコトリエン受容体拮抗剤、アンギオテンシン II 拮抗剤、アンギオテンシン変換酵素阻害剤、利尿剤、PG 類等が挙げられる。

- EDG-5 アンタゴニストのくも膜下出血または脳梗塞後の脳血管攣縮性疾患、心血管攣縮性疾患等に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば、カルシウム拮抗薬、血栓溶解剤、トロンボキサン合成酵素阻害剤、エンドセリン拮抗薬、抗酸化剤、ラジカルスカベンジャー、PARP 阻害剤、アストロサイト機能改善剤、血管拡張剤等が挙げられる。

- 10 EDG-5 アゴニストの偏頭痛に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば、非ステロイド系抗炎症薬、エルゴタミン製剤、カルシウム拮抗薬、セロトニン作動薬等が挙げられる。

- EDG-5 アンタゴニストの線維症に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば、ステロイド剤、レチノイド、パーフェニドン等が挙げられる。

カルシウム拮抗剤としては、ニフェジピン、塩酸ベニジピン、塩酸ジルチアゼム、塩酸ベラパミル、ニソルジピン、ニトレンジピン、塩酸ベプリジル、ベシル酸アムロジピン、塩酸ロメリジン等が挙げられる。

- 20 アンジオテンシン II 拮抗剤としては、ロサルタン、カンデサルタン、バルサルタン、イルベサルタン、オルメサルタン、テルミサルタン等が挙げられる。

- アンギオテンシン変換酵素阻害剤としては、アラセプリル、塩酸イミダプリル、塩酸キナプリル、塩酸テモカプリル、塩酸デラプリル、塩酸ベナゼプリル、カプトプリル、トランドラプリル、ペリンドプリルエルブミン、マレイン酸エナラプリル、リシノプリル等が挙げられる。

利尿剤としては、例えば、マンニトール、フロセミド、アセタゾラミド、ジクロルフェナミド、メタゾラミド、トリクロルメチアジド、メフルシド、スピロノラクトン、アミノフィリン等が挙げられる。

ホスホジエステラーゼ4阻害剤としては、例えば、ロリプラム、シロミラスト、Bay 19-8004、NIK-616、ロフルミラスト (BY-217)、シパムフィリン (BRL-61063)、アチゾラム (CP-80633)、SCH-351591、YM-976、V-11294A、PD-168787、D-4396、IC-485等が挙げられる。

プロスタグランジン類 (PG) としては、PG受容体アゴニスト、PG受容体アンタゴニスト等が挙げられる。

PG受容体としては、PGE受容体 (EP1、EP2、EP3、EP4)、PGD受容体 (DP、CRTH2)、PGF受容体 (FP)、PGI受容体 (IP)、TX受容体 (TP) 等が挙げられる。

アルドステロン拮抗剤としては、例えば、ドロスピレノン、メルチラポン、カンレノ酸カリウム、カンレノン、エプレレノン、ZK-91587等が挙げられる。

トロンボキサン合成酵素阻害剤としては、例えば、塩酸オザグレル、イミトロダストナトリウム等が挙げられる。

血栓溶解剤としては、アルテプラナーゼ、ウロキナーゼ、チソキナーゼ、ナサルプラナーゼ、ナテプラナーゼ、組織プラスミノゲンアクチベーター、パミテプラナーゼ、モンテプラナーゼ等が挙げられる。

ステロイド剤としては、例えば、内服薬、注射剤としては、酢酸コルチゾン、ヒドロコルチゾン、リン酸ヒドロコルチゾンナトリウム、コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム、酢酸フルドロコルチゾン、プレドニゾロン、酢酸プレドニゾロン、コハク酸プレドニゾロンナトリウム、ブチル酢酸プレドニゾロン、リン酸プレドニゾロンナトリウム、酢酸ハロプレドン、メチルプレ

ドニゾロン、酢酸メチルプレドニゾロン、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム、トリアムシノロン、酢酸トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニド、デキサメサゾン、酢酸デキサメタゾン、リン酸デキサメタゾンナトリウム、パルミチン酸デキサメタゾン、酢酸パラメサゾン、ベタメタゾン

5 等が挙げられる。

非ステロイド系抗炎症薬としては、例えば、サザピリン、サリチル酸ナトリウム、アスピリン、アスピリン・ダイアルミネート配合、ジフルニサル、インドメタシン、スプロフェン、ウフェナマート、ジメチルイソプロピルアズレン、ブフェキサマク、フェルビナク、ジクロフェナク、トルメチンナトリウム、クリノリル、フェンブフェン、ナプメトン、プログルメタシン、インドメタシンファルネシル、アセメタシン、マレイン酸プログルメタシン、アンフェナクナトリウム、モフェゾラク、エトドラク、イブプロフェン、イブプロフェンピコノール、ナプロキセン、フルルビプロフェン、フルルビプロフェンアキセチル、ケトプロフェン、フェノプロフェンカルシウム、チア

10 プロフェン、オキサプロジン、プラノプロフェン、ロキソプロフェンナトリウム、アルミノプロフェン、ザルトプロフェン、メフェナム酸、メフェナム酸アルミニウム、トルフェナム酸、フロクタフェニン、ケトフェニルブタゾン、オキシフェンブタゾン、ピロキシカム、テノキシカム、アンピロキシカム、ナパゲルン軟膏、エピリゾール、塩酸チアラミド、塩酸チノリジン、エ

15 モルファゾン、スルピリン、ミグレニン、サリドン、セデスG、アミピローN、ソルボン、ピリン系感冒薬、アセトアミノフェン、フェナセチン、メシル酸ジメトチアジン、シメトリド配合剤、非ピリン系感冒薬等が挙げられる。

エルゴタミン製剤としては、メシル酸ジヒドロエルゴタミン、酒石酸エルゴタミン等が挙げられる。

25 セロトニン作動薬としては、スマトリプタン、ゾルミトリプタン、ナラトリプタン、リザトリプタン、エレトリプタン、アルモトリプタンおよびフロ

バトリプタン等が挙げられる。

ラジカルスカベンジャーとしては、ラジカットが挙げられる。

アストロサイト機能改善剤としては、ONO-2506が挙げられる。

併用するEDG-5調節剤と他の薬剤の質量比は特に限定されない。

- 5   他の薬剤は、任意の2種以上を組み合わせせて投与してもよい。

また、EDG-5調節剤の予防および／または治療効果を補完および／または増強する他の薬剤には、上記したメカニズムに基づいて、現在までに見出されているものだけでなく今後見出されるものも含まれる。

- EDG-5調節剤、またはEDG-5調節剤と他の薬剤の併用剤を上記の  
10   目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。

- 投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人当たり、一回につき、100  $\mu$ gから1000mgの範囲で一日一回から数回経口投与されるか、または成人一人当たり、一回につき、50  $\mu$ gから500mgの範囲で一日一回から数回非経口投与されるか、  
15   または一日1時間から24時間の範囲で静脈内に持続投与される。

もちろん前記したように、投与量は種々の条件により変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて投与の必要な場合もある。

- 20   EDG-5調節剤、またはEDG-5調節剤と他の薬剤の併用剤を投与する際には、経口投与のための内服用固形剤、内服用液剤および非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤、点眼剤、吸入剤等として用いられる。

- 経口投与のための内服用固形剤には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセル  
25   が含まれる。

このような内服用固形剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質は

- そのままか、または賦形剤（ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、デンプン等）、結合剤（ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等）、崩壊剤（繊維素グリコール酸カルシウム等）、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム等）、
- 5 安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸等）等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤（白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等）で被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆していてもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含さ
- 10 れる。

- 経口投与のための内服液剤は、薬剂的に許容される水剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含む。このような液剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる希釈剤（精製水、エタノールまたはそれらの混液等）に溶解、懸濁または乳化される。さらにこの液剤
- 15 は、湿潤剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、保存剤、緩衝剤等を含有していてもよい。

- 非経口投与のための外用剤の剤形には、例えば、軟膏剤、ゲル剤、クリーム剤、湿布剤、貼付剤、リニメント剤、噴霧剤、吸入剤、スプレー剤、エアゾル剤、点眼剤、および点鼻剤等が含まれる。これらはひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、公知の方法または通常使用されている処方により調製
- 20 される。

- 軟膏剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に混和、または溶融させて調製される。軟膏基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、
- 25 高級脂肪酸または高級脂肪酸エステル（アジピン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、アジピン酸エステル、ミリスチン酸エ

- ステル、パルミチン酸エステル、ステアリン酸エステル、オレイン酸エステル等)、ロウ類(ミツロウ、鯨ロウ、セレスン等)、界面活性剤(ポリオキシエチレンアルキルエーテルリン酸エステル等)、高級アルコール(セタノール、ステアリルアルコール、セトステアリルアルコール等)、シリコン油
- 5 (ジメチルポリシロキサン等)、炭化水素類(親水ワセリン、白色ワセリン、精製ラノリン、流動パラフィン等)、グリコール類(エチレングリコール、ジエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、マクロゴール等)、植物油(ヒマシ油、オリーブ油、ごま油、テレピン油等)、動物油(ミンク油、卵黄油、スクワラン、スクワレン等)、水、吸収促進剤、
- 10 かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保湿剤、保存剤、安定化剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでもよい。

- ゲル剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解させて調製される。ゲル基剤
- 15 は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、低級アルコール(エタノール、イソプロピルアルコール等)、ゲル化剤(カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、エチルセルロース等)、中和剤(トリエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン等)、界面活性剤(モノステアリン酸ポリエチレングリコール等)、ガム類、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでもよい。
- 20

- クリーム剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解または乳化させて調製される。クリーム基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。
- 25
- 例えば、高級脂肪酸エステル、低級アルコール、炭化水素類、多価アルコー

ル（プロピレングリコール、1，3-ブチレングリコール等）、高級アルコール（2-ヘキシルデカノール、セタノール等）、乳化剤（ポリオキシエチレンアルキルエーテル類、脂肪酸エステル類等）、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、

- 5 保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでもよい。

湿布剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解させ、練合物とし支持体上に展延塗布して製造される。湿布基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、増粘剤（ポリアクリル酸、ポリビニルピロリドン、

10 アラビアゴム、デンプン、ゼラチン、メチルセルロース等）、湿潤剤（尿素、グリセリン、プロピレングリコール等）、充填剤（カオリン、酸化亜鉛、タルク、カルシウム、マグネシウム等）、水、溶解補助剤、粘着付与剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでもよい。

- 15 貼付剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解させ、支持体上に展延塗布して製造される。貼付剤用基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高分子基剤、油脂、高級脂肪酸、粘着付与剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保
- 20 存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでもよい。

リニメント剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物を水、アルコール（エタノール、ポリエチレングリコール等）、高級脂肪酸、グリセリン、セッケン、乳化剤、懸濁化剤等から選ばれるもの単独または2種以上に溶解、懸濁または乳化させて調製される。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでもよい。

25

噴霧剤、吸入剤、およびスプレー剤は、一般的に用いられる希釈剤以外に

亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含有していてもよい。スプレー剤の製造方法は、例えば米国特許第 2,868,691 号および同第 3,095,355 号に詳しく記載されている。

- 5      非経口投与のための注射剤としては、溶液、懸濁液、乳濁液および用時溶剤に溶解または懸濁して用いる固形の注射剤を包含する。注射剤は、ひとつまたはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。溶剤として、例えば注射用蒸留水、生理食塩水、植物油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、エタノールのようなアルコール類等および
- 10      それらの組み合わせが用いられる。さらにこの注射剤は、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸、ポリソルベート 80（登録商標）等）、懸濁化剤、乳化剤、無痛化剤、緩衝剤、保存剤等を含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか無菌操作法によって製造される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の注
- 15      射用蒸留水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

非経口投与のための点眼剤には、点眼液、懸濁型点眼液、乳濁型点眼液、用時溶解型点眼液および眼軟膏が含まれる。

- これらの点眼剤は公知の方法に準じて製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。点眼
- 20      剤の溶剤としては、例えば、滅菌精製水、生理食塩水、その他の水性溶剤または注射用非水性用剤（例えば、植物油等）等およびそれらの組み合わせが用いられる。点眼剤は、等張化剤（塩化ナトリウム、濃グリセリン等）、緩衝化剤（リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等）、界面活性化剤（ポリソルベート 80（商品名）、ステアリン酸ポリオキシシル 40、ポリオキシエチレ
- 25      ン硬化ヒマシ油等）、安定化剤（クエン酸ナトリウム、エドト酸ナトリウム等）、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベン等）等などを必要に応じて

適宜選択して含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか、無菌操作法によって調製される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の滅菌精製水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

- 5 非経口投与のための吸入剤としては、エアロゾル剤、吸入用粉末剤または吸入用液剤が含まれ、当該吸入用液剤は用時に水または他の適当な媒体に溶解または懸濁させて使用する形態であってもよい。

これらの吸入剤は公知の方法に準じて製造される。

- 例えば、吸入用液剤の場合には、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベン等）、着色剤、緩衝化剤（リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等）、等張化剤（塩化ナトリウム、濃グリセリン等）、増粘剤（カリボキシビニルポリマー等）、吸収促進剤などを必要に応じて適宜選択して調製される。
- 10

- 吸入用粉末剤の場合には、滑沢剤（ステアリン酸およびその塩等）、結合剤（デンプン、デキストリン等）、賦形剤（乳糖、セルロース等）、着色剤、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベン等）、吸収促進剤などを必要に応じて適宜選択して調製される。
- 15

吸入用液剤を投与する際には、通常噴霧器（アトマイザー、ネブライザー）が使用され、吸入用粉末剤を投与する際には、通常粉末薬剤用吸入投与器が使用される。

- 20 非経口投与のためその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される直腸内投与のための坐剤および腔内投与のためのペッサリー等が含まれる。

#### 図面の簡単な説明

- 25 図1は、S1Pによるイヌ摘出脳底動脈の収縮作用に対する、 $10\text{ }\mu\text{M}$ の化合物(1)の抑制効果を表わす。

図 2 は、S 1 P によるイヌ摘出脳底動脈の収縮作用に対する、10  $\mu$ M の化合物 (2) の抑制効果を表わす。

図 3 は、S 1 P によるラット摘出脳底動脈の収縮作用に対する、3  $\mu$ M の化合物 (2) の抑制効果を表わす。

- 5 図 4 は、S 1 P によるラット摘出脳底動脈の収縮作用に対する、3  $\mu$ M の化合物 (3) の抑制効果を表わす。

図 5 は、S 1 P によるラット脳底動脈の収縮作用に対する、化合物 (3) の抑制効果を表わす。

- 図 6 は、S 1 P によるラット硬膜血流低下に対する、化合物 (3) の抑制  
10 効果を表わす。

図 7 は、S 1 P によるイヌ摘出腎動脈の収縮作用に対する、10  $\mu$ M の化合物 (1) の抑制効果を表わす。

図 8 は、S 1 P によるイヌ摘出腎動脈の収縮作用に対する、10  $\mu$ M の化合物 (2) の抑制効果を表わす。

- 15 図 9 は、10  $\mu$ M の化合物 (1) が S 1 P によるラット摘出胸部大動脈の収縮作用を抑制する効果を有し、フェニレフリンによる胸部大動脈の収縮作用抑制効果を示さないことを表わす。

図 10 は、SHR ラット血圧上昇に対する、化合物 (3) の降圧作用を表わす。

- 20 図 11 は、ラット摘出心における化合物 (1)、(2) および (3) による流速増大効果を表わす。

図 12 は、S 1 P によるウサギ摘出静脈の収縮作用に対する、化合物 (2) の抑制効果を表わす。

- 25 発明を実施するための最良の形態

以下、参考例、実施例および生物学的実施例によって本発明を詳述するが、

本発明はこれらに限定されるものではない。

クロマトグラフィーによる分離の箇所、TLCに示されているカッコ内の溶媒は、使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を表わす。

NMRの箇所に示されているカッコ内の溶媒は、測定に使用した溶媒を示し

5 ている。

なお、HPLC条件は、以下の通りである。

使用機器：Waters LC/MS、

カラム：Xterra（登録商標）MS C<sub>18</sub> 5  $\mu$ m, 4.6×50 mm I.D.、

流速：3 mL/min、

10 溶離液：A液：0.1%トリフルオロ酢酸水溶液、

B液：0.1%トリフルオロ酢酸－アセトニトリル溶液。

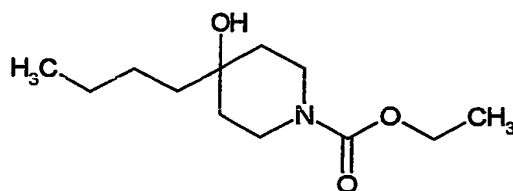
溶離液の混合比のタイムコースは、以下の通りである。

時間(分)	A液	B液
0	95	5
0.5	95	5
3	0	100
3.5	0	100
3.51	95	5
5	95	5

また、参考例および実施例に示される化合物名は、ACD/Name（バージョン 6.00、Advanced Chemistry Development Inc.社製）によって命名した。

15

参考例 1：エチル 4－ブチル－4－ヒドロキシ－1－ピペリジンカルボキシレート

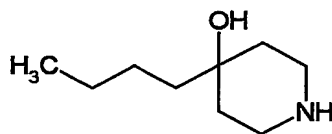


アルゴン雰囲気下、エチル 4-オキソ-1-ピペリジンカルボキシレート (1.00 g) の無水テトラヒドロフラン溶液 (5 mL) に、*n*-ブチルリチウム (1.56M ヘキサン溶液、5.62 mL) を -40 °C にて加えた。反応混合物を 5 0 °C にて 2 時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 3) にて精製して、以下の物性値を有する標題化合物 (269 mg) を得た。

10 TLC : R<sub>f</sub> 0.45 (ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 3) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 0.91 (m, 3 H), 1.15 (s, 1 H), 1.26 (t, J=7.14 Hz, 3 H), 1.33 (m, 4 H), 1.49 (m, 6 H), 3.20 (m, 2 H), 3.87 (m, 2 H), 4.13 (q, J=7.14 Hz, 2 H)。

参考例 2 : 4-ブチル-4-ピペリジノール



15

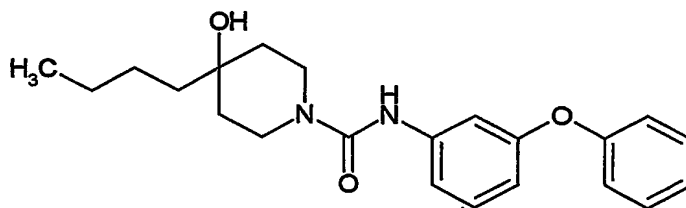
参考例 1 で製造した化合物 (259 mg) をジオキサンとエタノールの混合溶媒 (1 : 1, 12 mL) に溶解し、5 N 水酸化ナトリウム水溶液 (4.0 mL) を室温にて加えた。反応混合物を 48 時間還流した。反応混合物を室温まで冷却し、減圧下溶媒を留去した。残渣をエチレングリコール (3 mL) に溶解し、100 °C にて 64 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、20 1 N 塩酸で酸性とした後に、ジエチルエーテルで洗浄した。水層を 1 N 水酸

化ナトリウム水溶液でアルカリ性とし、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去して、以下の物性値を有する標題化合物（104 mg）を得た。

TLC: R<sub>f</sub> 0.15 （クロロホルム：メタノール：28%アンモニア水＝8  
5 0：20：4）；

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 0.91 (m, 3 H), 1.34 (m, 4 H), 1.51 (m, 8 H), 2.83 (m, 2 H), 2.94 (m, 2 H)。

実施例 1：4-ブチル-4-ヒドロキシ-N-(3-フェノキシフェニル)  
10 -1-ピペリジンカルボキサミド



参考例 2 で製造した化合物（43 mg）の 1, 2-ジクロロエタン溶液（2 mL）に、3-フェノキシフェニルイソシアネート（58 mg）を加えた。反応液を室温にて 18 時間攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：2）にて精製して、以下の物性  
15 値を有する本発明化合物（47 mg）を得た。

TLC: R<sub>f</sub> 0.35 （ヘキサン：酢酸エチル＝1：2）；

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 0.93 (m, 3 H), 1.33 (m, 5 H), 1.48 (m, 2 H), 1.60 (m, 4 H), 3.31 (m, 2 H), 3.78 (m, 2 H), 6.46 (s, 1 H), 6.68 (m, 1 H), 7.01 (m, 2 H), 7.05 (m, 1  
20 H), 7.11 (m, 2 H), 7.23 (t, J=8.15 Hz, 1 H), 7.32 (m, 2 H)。

実施例 1（1）～実施例 1（87）

参考例 2 で製造したアミンの代わりに、相当するアミンを用いて、3-フ

エノキシフェニルイソシアネートの代わりに、相当するイソシアネートを用いて、実施例 1 と同様の操作を行い、以下に示す本発明化合物を得た。

5 実施例 1 (1) : 4-(4-プロモフェニル)-N-(3, 5-ジクロロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

HPLC 保持時間 : 4.11 分 ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : 447, 445 (M+H)<sup>+</sup>, 429, 427。

10 実施例 1 (2) : 4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-N-(3-フェノキシフェニル)-1-ピペリジンカルボキサミド

HPLC 保持時間 : 3.98 分 ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : 425, 423 (M+H)<sup>+</sup>, 407, 405。

15 実施例 1 (3) : 4-(4-クロロフェニル)-N-(3, 5-ジクロロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

HPLC 保持時間 : 4.03 分 ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : 401, 399 (M+H)<sup>+</sup>, 383, 381。

20 実施例 1 (4) : 4-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-N-(3-フェノキシフェニル)-1-ピペリジンカルボキサミド

HPLC 保持時間 : 3.89 分 ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : 407 (M+H)<sup>+</sup>, 389。

25 実施例 1 (5) : N-(3, 5-ジクロロフェニル)-4-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

HPLC 保持時間 : 3.93 分 ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : 385, 383 (M+H)<sup>+</sup>, 367, 365。

実施例 1 (6) : 4-ヒドロキシ-N-(3-フェノキシフェニル)-4-フェニル-1-ピペリジンカルボキサミド

5 HPLC 保持時間 : 3.86 分 ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : 389 (M+H)<sup>+</sup>, 371。

実施例 1 (7) : N-(3, 5-ジクロロフェニル)-4-ヒドロキシ-4-フェニル-1-ピペリジンカルボキサミド

10 HPLC 保持時間 : 3.91 分 ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : 367, 365 (M+H)<sup>+</sup>, 348。

実施例 1 (8) : 4-(2-エチルブチル)-4-ヒドロキシ-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-ピペリジンカルボキサミド

15 HPLC 保持時間 : 4.00 分 ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : 745 (2M+H)<sup>+</sup>, 373 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 1 (9) : N-(2, 6-ジクロロ-4-ピリジニル)-4-(2-エチルブチル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

20 HPLC 保持時間 : 3.95 分 ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : 376, 374 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 1 (10) : 4-(4-ブロモフェニル)-4-ヒドロキシ-N-(3-((2E)-3-フェニル-2-プロペノイル)アミノ)フェニル-1-ピペリジンカルボキサミド

25

HPLC 保持時間 : 3.79 分 ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : 522, 520 (M+H)<sup>+</sup>, 504, 502。

- 実施例 1 (1 1) : 4- (4-プロモフェニル) -4-ヒドロキシ-N- (3- ( (3-メチルブタノイル) アミノ) フェニル) -1-ピペリジンカルボキサミド

HPLC 保持時間 : 3.64 分 ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : 949, 947 (2M+H)<sup>+</sup>, 476, 474 (M+H)<sup>+</sup>, 458, 456。

- 10 実施例 1 (1 2) : 4- (4-プロモフェニル) -N- (3- ( (2E) -3- (2-クロロフェニル) -2-プロペノイル) アミノ) フェニル) -4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

HPLC 保持時間 : 3.89 分 ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : 556, 554 (M+H)<sup>+</sup>, 538, 536。

- 15 実施例 1 (1 3) : N- (3-シアノフェニル) -4-ヒドロキシ-4-イソプロピル-1-ピペリジンカルボキサミド

HPLC 保持時間 : 3.34 分 ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : 288 (M+H)<sup>+</sup>。

- 20 実施例 1 (1 4) : N- (3-フルオロフェニル) -4-ヒドロキシ-4-イソプロピル-1-ピペリジンカルボキサミド

HPLC 保持時間 : 3.42 分 ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : 281 (M+H)<sup>+</sup>。

- 25 実施例 1 (1 5) : 4- (シクロヘキシルメチル) -4-ヒドロキシ-N- (3-フェノキシフェニル) -1-ピペリジンカルボキサミド

HPLC保持時間：4.13分；

MS (ESI, Pos. 20 V) : 409 (M+H)<sup>+</sup>。

5 実施例1 (16) : 4-シクロペンチル-4-ヒドロキシ-N-(3-フェ  
ノキシフェニル)-1-ピペリジンカルボキサミド

HPLC保持時間：3.91分；

MS (ESI, Pos. 20 V) : 761 (2M+H)<sup>+</sup>, 381 (M+H)<sup>+</sup>。

10 実施例1 (17) : 4-シクロペンチル-N-(3, 5-ジクロロフェニル)  
-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

HPLC保持時間：4.00分；

MS (ESI, Pos. 20 V) : 359, 357 (M+H)<sup>+</sup>, 339。

15 実施例1 (18) : エチル 3-((4-ヒドロキシ-4-(5-メチル  
-2-ピリジニル)-1-ピペリジニル)カルボニル)アミノ)ベンゾエー  
ト

HPLC保持時間：3.08分；

MS (ESI, Pos. 20 V) : 767 (2M+H)<sup>+</sup>, 384 (M+H)<sup>+</sup>, 193。

20 実施例1 (19) : N-(3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)  
-4-ヒドロキシ-4-フェニル-1-ピペリジンカルボキサミド

HPLC保持時間：4.03分；

MS (ESI, Pos. 20 V) : 865 (2M+H)<sup>+</sup>, 433 (M+H)<sup>+</sup>, 415。

25 実施例1 (20) : N-(3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)  
-4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキ

サミド

HPLC保持時間：4.15分；

MS (ESI, Pos. 20 V) : 933 (2M+H)<sup>+</sup>, 469, 467 (M+H)<sup>+</sup>, 451, 449。

- 5 実施例 1 (21) : N-(3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)-4-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

HPLC保持時間：4.04分；

MS (ESI, Pos. 20 V) : 901 (2M+H)<sup>+</sup>, 451 (M+H)<sup>+</sup>, 433。

10

実施例 1 (22) : 4-シクロヘキシル-4-ヒドロキシ-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-ピペリジンカルボキサミド

HPLC保持時間：3.91分；MS (ESI, Pos. 20 V) : 741 (2M+H)<sup>+</sup>, 371 (M+H)<sup>+</sup>。

15

実施例 1 (23) : N-(3-クロロフェニル)-4-シクロヘキシル-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

HPLC保持時間：3.82分；

MS (ESI, Pos. 20 V) : 673 (2M+H)<sup>+</sup>, 339, 337 (M+H)<sup>+</sup>。

20

実施例 1 (24) : 4-ヒドロキシ-4-(3-メチルブチル)-N-(3-フェノキシフェニル)-1-ピペリジンカルボキサミド

HPLC保持時間：4.00分；

MS (ESI, Pos. 20 V) : 765 (2M+H)<sup>+</sup>, 383 (M+H)<sup>+</sup>。

25

実施例 1 (25) : 4-ヒドロキシ-4-(3-メチルブチル)-N-(3

－（トリフルオロメチル）フェニル）－1－ピペリジンカルボキサミド

HPLC保持時間：3.91分；

MS (ESI, Pos. 20 V) : 717 (2M+H)<sup>+</sup>, 359 (M+H)<sup>+</sup>。

- 5 実施例 1 (26) : N－（3, 5－ビス（トリフルオロメチル）フェニル）  
－4－ヒドロキシ－4－（3－メチルブチル）－1－ピペリジンカルボキサ  
ミド

HPLC保持時間：4.20分；

MS (ESI, Pos. 20 V) : 853 (2M+H)<sup>+</sup>, 427 (M+H)<sup>+</sup>, 409。

10

実施例 1 (27) : N－（3, 5－ジクロロフェニル）－4－ヒドロキシ－  
4－（3－メチルブチル）－1－ピペリジンカルボキサミド

HPLC保持時間：4.07分；

MS (ESI, Pos. 20 V) : 719, 717 (2M+H)<sup>+</sup>, 361, 359 (M+H)<sup>+</sup>, 343, 341。

15

実施例 1 (28) : 4－シクロブチル－4－ヒドロキシ－N－（3－フェノ  
キシフェニル）－1－ピペリジンカルボキサミド

HPLC保持時間：3.82分；

MS (ESI, Pos. 20 V) : 733 (2M+H)<sup>+</sup>, 367 (M+H)<sup>+</sup>。

20

実施例 1 (29) : 4－シクロブチル－N－（3, 5－ジクロロフェニル）  
－4－ヒドロキシ－1－ピペリジンカルボキサミド

HPLC保持時間：3.88分；

MS (ESI, Pos. 20 V) : 687, 685 (2M+H)<sup>+</sup>, 345, 343 (M+H)<sup>+</sup>。

25

実施例 1 (30) : N－（3, 5－ビス（トリフルオロメチル）フェニル）

－4－ヒドロキシ－4－（2－ナフチル）－1－ピペリジンカルボキサミド

HPLC保持時間：4.18分；

MS (ESI, Pos. 20 V) : 965 (2M + H)<sup>+</sup>, 483 (M + H)<sup>+</sup>, 465。

- 5 実施例1 (31) : N－（3－フルオロ－5－（トリフルオロメチル）フェニル）－4－ヒドロキシ－4－フェニル－1－ピペリジンカルボキサミド

HPLC保持時間：3.83分；

MS (ESI, Pos. 20 V) : 765 (2M + H)<sup>+</sup>, 383 (M + H)<sup>+</sup>, 365。

- 10 実施例1 (32) : 4－（4－ブロモフェニル）－N－（3－フルオロ－5－（トリフルオロメチル）フェニル）－4－ヒドロキシ－1－ピペリジンカルボキサミド

HPLC保持時間：4.01分；

MS (ESI, Pos. 20 V) : 923, 921 (2M + H)<sup>+</sup>, 463, 461 (M + H)<sup>+</sup>, 445, 443。

15

実施例1 (33) : 4－シクロブチル－N－（3－フルオロ－5－（トリフルオロメチル）フェニル）－4－ヒドロキシ－1－ピペリジンカルボキサミド

HPLC保持時間：3.84分；

- 20 MS (ESI, Pos. 20 V) : 721 (2M + H)<sup>+</sup>, 361 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例1 (34) : 4－シクロペンチル－N－（3－フルオロ－5－（トリフルオロメチル）フェニル）－4－ヒドロキシ－1－ピペリジンカルボキサミド

- 25 HPLC保持時間：3.94分；

MS (ESI, Pos. 20 V) : 749 (2M + H)<sup>+</sup>, 375 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 1 (35) : 4-tert-ブチル-N-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド  
HPLC保持時間 : 3.87 分 ;

5 MS (ESI, Pos. 20 V) : 725 (2M+H)<sup>+</sup>, 363 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 1 (36) : 4-ブチル-N-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド  
HPLC保持時間 : 3.91 分 ;

10 MS (ESI, Pos. 20 V) : 725 (2M+H)<sup>+</sup>, 363 (M+H)<sup>+</sup>, 345。

実施例 1 (37) : N-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-ヒドロキシ-4-(3-メチルブチル)-1-ピペリジンカルボキサミド

15 HPLC保持時間 : 4.01 分 ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : 753 (2M+H)<sup>+</sup>, 377 (M+H)<sup>+</sup>, 359。

実施例 1 (38) : 4-シクロヘキシル-N-(3-(シクロヘキシルオキシ)フェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

20 HPLC保持時間 : 4.11 分 ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : 801 (2M+H)<sup>+</sup>, 401 (M+H)<sup>+</sup>, 383。

実施例 1 (39) : N-(3-(シクロヘキシルオキシ)フェニル)-4-(2-エチルブチル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

25 HPLC保持時間 : 4.21 分 ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : 805 (2M+H)<sup>+</sup>, 403 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 1 (40) : 4-(シクロペンチルメチル)-4-ヒドロキシ-N-(3-フェノキシフェニル)-1-ピペリジンカルボキサミド

HPLC 保持時間 : 4.02 分 ;

5 MS (ESI, Pos. 20 V) : 789 (2M+H)<sup>+</sup>, 395 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 1 (41) : 4-(シクロペンチルメチル)-4-ヒドロキシ-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-ピペリジンカルボキサミド

HPLC 保持時間 : 3.95 分 ;

10 MS (ESI, Pos. 20 V) : 741 (2M+H)<sup>+</sup>, 371 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 1 (42) : 4-(シクロペンチルメチル)-N-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

15 HPLC 保持時間 : 4.08 分 ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : 777 (2M+H)<sup>+</sup>, 389 (M+H)<sup>+</sup>, 371。

実施例 1 (43) : 4-(シクロペンチルメチル)-N-(3,5-ジクロロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

20 HPLC 保持時間 : 4.11 分 ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : 743, 741 (2M+H)<sup>+</sup>, 373, 371 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 1 (44) : 4-(1-エチルプロピル)-4-ヒドロキシ-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-ピペリジンカルボキサミド

25 HPLC 保持時間 : 3.73 分 ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : 717 (2M+H)<sup>+</sup>, 359 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 1 (45) : N-(3, 5-ジクロロフェニル)-4-(1-エチル  
プロピル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

HPLC 保持時間 : 3.93 分 ;

5 MS (ESI, Pos. 20 V) : 719, 717 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 361, 359 ( $M + H$ )<sup>+</sup>, 343, 341。

実施例 1 (46) : N-(3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)  
-4-ヒドロキシ-4-(3-メチルフェニル)-1-ピペリジンカルボキ  
サミド

10 HPLC 保持時間 : 3.96 分 ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : 893 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 447 ( $M + H$ )<sup>+</sup>, 429。

実施例 1 (47) : N-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェ  
ニル)-4-ヒドロキシ-4-(3-メチルフェニル)-1-ピペリジンカ  
15 ルボキサミド

HPLC 保持時間 : 3.79 分 ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : 793 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 397 ( $M + H$ )<sup>+</sup>, 379。

実施例 1 (48) : N-(3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)  
20 -4-ヒドロキシ-4-(4-メチルフェニル)-1-ピペリジンカルボキ  
サミド

HPLC 保持時間 : 3.96 分 ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : 893 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 447 ( $M + H$ )<sup>+</sup>, 429。

25 実施例 1 (49) : N-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェ  
ニル)-4-ヒドロキシ-4-(4-メチルフェニル)-1-ピペリジンカ

ルボキサミド

HPLC保持時間：3.79分；

MS (ESI, Pos. 20 V) : 793 (2M+H)<sup>+</sup>, 397 (M+H)<sup>+</sup>, 379。

- 5 実施例1 (50) : 4-(4-ブロモフェニル)-N-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

HPLC保持時間：3.79分；

MS (ESI, Pos. 20 V) : 855, 853 (2M+H)<sup>+</sup>, 429, 427 (M+H)<sup>+</sup>, 411, 409。

- 10 実施例1 (51) : N-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)-4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

HPLC保持時間：3.76分；

MS (ESI, Pos. 20 V) : 767, 765 (2M+H)<sup>+</sup>, 385, 383 (M+H)<sup>+</sup>, 367, 365。

- 15 実施例1 (52) : N-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)-4-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

HPLC保持時間：3.65分；

MS (ESI, Pos. 20 V) : 733 (2M+H)<sup>+</sup>, 369, 367 (M+H)<sup>+</sup>, 351, 349。

- 20 実施例1 (53) : N-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)-4-シクロヘキシル-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

HPLC保持時間：3.81分；

MS (ESI, Pos. 20 V) : 709 (2M+H)<sup>+</sup>, 357, 355 (M+H)<sup>+</sup>。

- 25 実施例1 (54) : N-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)-4-(2-エチルブチル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

HPLC保持時間：3.91 分；

MS (ESI, Pos. 20 V) : 713 (2M+H)<sup>+</sup>, 359, 357 (M+H)<sup>+</sup>, 341, 339。

実施例 1 (55) : N-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)-4-(1-  
5 エチルプロピル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

HPLC保持時間：3.79 分；

MS (ESI, Pos. 20 V) : 685 (2M+H)<sup>+</sup>, 345, 343 (M+H)<sup>+</sup>, 327, 325。

実施例 1 (56) : N-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)-4-(シ  
10 クロペンチルメチル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

HPLC保持時間：3.85 分；

MS (ESI, Pos. 20 V) : 709 (2M+H)<sup>+</sup>, 357, 355 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 1 (57) : 4-(4-ブロモフェニル)-4-ヒドロキシ-N-(3  
15 -(トリフルオロメチル)フェニル)-1-ピペリジンカルボキサミド

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.66 (br-s, 1 H), 7.56 (br-d, J=8.4 Hz, 2 H), 7.49 (m, 2 H),  
7.39 (t, J=7.8 Hz, 1 H), 7.35 (m, 2 H), 7.28 (br-d, J=8.7 Hz, 1 H), 6.63 (s, 1 H),  
4.00 (m, 2 H), 3.42 (m, 2 H), 2.04 (dt, J=4.7, 13.4 Hz, 2 H), 1.79 (m, 2 H) ;

TLC : R<sub>f</sub> 0.38 (ヘキサン：酢酸エチル=1 : 1) 。

20

実施例 1 (58) : 4-ブチル-N-(3, 5-ジクロロフェニル)-4-  
ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

TLC : R<sub>f</sub> 0.32 (ヘキサン：酢酸エチル=1 : 1) ;

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 0.88 (t, J=6.00 Hz, 3 H), 1.35 (m, 10 H), 3.15 (m, 2 H),  
25 3.79 (m, 2 H), 4.18 (s, 1 H), 7.07 (t, J=1.83 Hz, 1 H), 7.59 (d, J=1.83 Hz, 2 H), 8.76 (s,  
1 H)。

実施例 1 (59) : N-(3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)  
-4-ブチル-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

TLC : R<sub>f</sub> 0.36 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

5 <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 0.87 (t, J=7.00 Hz, 3 H), 1.39 (m, 10 H), 3.17 (m, 2 H),  
3.80 (m, 2 H), 4.19 (s, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 8.21 (s, 2 H), 9.09 (s, 1 H)。

実施例 1 (60) : N-(3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)  
-4-(4-ブロモフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド  
10

TLC : R<sub>f</sub> 0.39 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 1.63 (m, 2 H), 1.89 (m, 2 H), 3.23 (m, 2 H), 4.04 (m, 2  
H), 5.24 (s, 1 H), 7.45 (d, J=8.50 Hz, 2 H), 7.50 (d, J=8.50 Hz, 2 H), 7.57 (s, 1 H),  
8.24 (s, 2 H), 9.16 (s, 1 H)。

15

実施例 1 (61) : 4-(2-エチルブチル)-4-ヒドロキシ-N-(3-  
フェノキシフェニル)-1-ピペリジンカルボキサミド

TLC : R<sub>f</sub> 0.29 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

20 <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 0.79 (t, J=7.50 Hz, 6 H), 1.33 (m, 11 H), 3.10 (m, 2 H),  
3.73 (m, 2 H), 4.09 (s, 1 H), 6.55 (m, 1 H), 6.99 (m, 2 H), 7.11 (t, J=7.50 Hz, 1 H),  
7.20 (m, 3 H), 7.37 (m, 2 H), 8.48 (s, 1 H)。

実施例 1 (62) : N-(3, 5-ジクロロフェニル)-4-(2-エチル  
ブチル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

25 TLC : R<sub>f</sub> 0.44 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 0.80 (t, J=7.00 Hz, 6 H), 1.35 (m, 11 H), 3.12 (m, 2 H),

3.77 (m, 2 H), 4.13 (s, 1 H), 7.07 (t, J=2.00 Hz, 1 H), 7.58 (d, J=2.00 Hz, 2 H), 8.75 (s, 1 H)。

実施例 1 (6 3) : N- (3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル)  
5 -4- (2-エチルブチル) -4-ヒドロキシー 1-ピペリジンカルボキサ  
ミド

T L C : R f 0.51 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  0.80 (t, J=7.00 Hz, 6 H), 1.33 (m, 11 H), 3.18 (m, 2 H),  
3.81 (m, 2 H), 4.15 (s, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 8.21 (s, 2 H), 9.09 (s, 1 H)。

10

実施例 1 (6 4) : 4- (2-エチルブチル) -N- (3-フルオロ-5-  
(トリフルオロメチル) フェニル) -4-ヒドロキシー 1-ピペリジンカル  
ボキサミド

T L C : R f 0.46 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

15  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  0.80 (t, J=7.00 Hz, 6 H), 1.34 (m, 11 H), 3.12 (m, 2 H),  
3.81 (m, 2 H), 4.14 (s, 1 H), 7.13 (d, J=8.50 Hz, 1 H), 7.70 (m, 2 H), 8.95 (s, 1 H)。

実施例 1 (6 5) : 4- (4-フルオロフェニル) -N- (3-フルオロ-  
5- (トリフルオロメチル) フェニル) -4-ヒドロキシー 1-ピペリジン  
20 カルボキサミド

T L C : R f 0.43 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  1.62 (m, 2 H), 1.87 (m, 2 H), 3.23 (m, 2 H), 4.02 (m, 2  
H), 5.18 (s, 1 H), 7.12 (m, 3 H), 7.52 (dd, J=9.00, 5.50 Hz, 2 H), 7.74 (m, 2 H), 9.02  
(s, 1 H)。

25

実施例 1 (6 6) : 4- (4-クロロフェニル) -N- (3-フルオロ-5

ー（トリフルオロメチル）フェニル）ー４ーヒドロキシー１ーピペリジンカルボキサミド

TLC : Rf 0.43 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 1.63 (m, 2 H), 1.88 (m, 2 H), 3.23 (m, 2 H), 4.02 (m, 2 H), 5.23 (s, 1 H), 7.15 (d, J=8.50 Hz, 1 H), 7.36 (d, J=8.50 Hz, 2 H), 7.51 (d, J=8.50 Hz, 2 H), 7.74 (m, 2 H), 9.02 (s, 1 H)。

実施例 1 (67) : ４ーシクロヘキシルー４ーヒドロキシーNー（３ーフェノキシフェニル）ー１ーピペリジンカルボキサミド

10 TLC : Rf 0.28 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.07 (m, 2 H), 1.22 (m, 4 H), 1.60 (m, 6 H), 1.82 (m, 4 H), 3.26 (m, 2 H), 3.84 (m, 2 H), 6.35 (s, 1 H), 6.68 (m, 1 H), 7.03 (m, 3 H), 7.11 (m, 2 H), 7.29 (m, 3 H)。

15 実施例 1 (68) : Nー（３，５ービス（トリフルオロメチル）フェニル）ー４ーシクロヘキシルー４ーヒドロキシー１ーピペリジンカルボキサミド

TLC : Rf 0.61 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.01 (m, 2 H), 1.22 (m, 4 H), 1.63 (m, 6 H), 1.83 (m, 4 H), 3.27 (m, 2 H), 3.88 (m, 2 H), 6.95 (s, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 7.87 (s, 2 H)。

20

実施例 1 (69) : ４ーシクロヘキシルーNー（３ーフルオロー５ー（トリフルオロメチル）フェニル）ー４ーヒドロキシー１ーピペリジンカルボキサミド

TLC : Rf 0.48 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

25 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.04 (m, 2 H), 1.24 (m, 4 H), 1.62 (m, 6 H), 1.84 (m, 4 H), 3.30 (m, 2 H), 3.88 (m, 2 H), 6.62 (s, 1 H), 6.96 (d, J=8.24 Hz, 1 H), 7.31 (s, 1 H),

7.55 (m, 1 H)。

実施例 1 (70) : 4-シクロヘキシル-N-(3, 5-ジクロロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

5 TLC : R<sub>f</sub> 0.49 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.02 (m, 2 H), 1.22 (m, 4 H), 1.62 (m, 6 H), 1.81 (m, 4 H), 3.25 (m, 2 H), 3.86 (m, 2 H), 6.61 (s, 1 H), 6.99 (t, J=1.83 Hz, 1 H), 7.33 (d, J=1.83 Hz, 2 H)。

10 実施例 1 (71) : N-(3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)-4-(シクロペンチルメチル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

TLC : R<sub>f</sub> 0.57 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

15 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.14 (m, 2 H), 1.17 (s, 1 H), 1.59 (m, 10 H), 1.90 (m, 3 H), 3.35 (m, 2 H), 3.84 (m, 2 H), 6.75 (s, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 7.88 (s, 2 H)。

実施例 1 (72) : N-(3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)-4-(1-エチルプロピル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

20 TLC : R<sub>f</sub> 0.25 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 0.91 (m, 7 H), 1.12 (m, 2 H), 1.51 (m, 6 H), 3.13 (m, 2 H), 3.92 (m, 2 H), 4.10 (s, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 8.21 (s, 2 H), 9.09 (s, 1 H)。

25 実施例 1 (73) : 4-(1-エチルプロピル)-N-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

T L C : R f 0.17 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$  :  $\delta$  0.89 (m, 7 H), 1.10 (m, 2 H), 1.51 (m, 6 H), 3.11 (m, 2 H), 3.88 (m, 2 H), 4.09 (s, 1 H), 7.13 (d,  $J=8.00$  Hz, 1 H), 7.71 (m, 2 H), 8.94 (s, 1 H)。

- 5 実施例 1 (74) : 4-(1-エチルプロピル)-4-ヒドロキシ-N-(3-フェノキシフェニル)-1-ピペリジンカルボキサミド

T L C : R f 0.28 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

- $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$  :  $\delta$  0.89 (m, 7 H), 1.09 (m, 2 H), 1.49 (m, 6 H), 3.05 (m, 2 H), 3.83 (m, 2 H), 4.03 (s, 1 H), 6.55 (m, 1 H), 6.98 (d,  $J=8.00$  Hz, 2 H), 7.11 (t,  $J=8.00$  Hz, 1 H), 7.20 (m, 3 H), 7.38 (t,  $J=8.00$  Hz, 2 H), 8.48 (s, 1 H)。
- 10

実施例 1 (75) : N-(3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)-4-シクロプロピル-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

T L C : R f 0.35 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

- $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$  :  $\delta$  0.19 (m, 2 H), 0.33 (m, 2 H), 0.84 (m, 1 H), 1.48 (m, 4 H), 3.15 (m, 2 H), 3.86 (m, 2 H), 3.98 (s, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 8.22 (s, 2 H), 9.11 (s, 1 H)。
- 15

- 実施例 1 (76) : N-(3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)-4-シクロブチル-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド
- 20

T L C : R f 0.38 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$  :  $\delta$  1.25 (m, 2 H), 1.36 (m, 2 H), 1.71 (m, 4 H), 1.95 (m, 2 H), 2.26 (m, 1 H), 3.15 (m, 2 H), 3.83 (m, 2 H), 4.19 (s, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 8.21 (s, 2 H), 9.09 (s, 1 H)。

25

実施例 1 (77) : N-(3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)

－4－シクロペンチル－4－ヒドロキシ－1－ピペリジンカルボキサミド

TLC : R<sub>f</sub> 0.42 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 1.44 (m, 12 H), 1.77 (m, 1 H), 3.13 (m, 2 H), 3.86 (m, 2 H), 4.10 (s, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 8.21 (s, 2 H), 9.09 (s, 1 H)。

5

実施例 1 (78) : N－(3, 5－ビス(トリフルオロメチル)フェニル)－4－ヒドロキシ－4－(4－メトキシフェニル)－1－ピペリジンカルボキサミド

TLC : R<sub>f</sub> 0.37 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

10 <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 1.64 (m, 2 H), 1.85 (m, 2 H), 3.23 (m, 2 H), 3.72 (s, 3 H), 4.02 (m, 2 H), 5.03 (s, 1 H), 6.87 (d, J=9.00 Hz, 2 H), 7.40 (d, J=9.00 Hz, 2 H), 7.57 (s, 1 H), 8.24 (s, 2 H), 9.16 (s, 1 H)。

実施例 1 (79) : N－(3, 5－ビス(トリフルオロメチル)フェニル)

15 －4－ヒドロキシ－4－(3－メトキシフェニル)－1－ピペリジンカルボキサミド

TLC : R<sub>f</sub> 0.40 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

20 <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 1.64 (m, 2 H), 1.90 (m, 2 H), 3.25 (m, 2 H), 3.74 (s, 3 H), 4.04 (m, 2 H), 5.13 (s, 1 H), 6.78 (m, 1 H), 7.05 (m, 2 H), 7.23 (t, J=8.00 Hz, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 8.24 (s, 2 H), 9.16 (s, 1 H)。

実施例 1 (80) : 4－(2－エチルブチル)－4－ヒドロキシ－N－(3－(テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イルオキシ)フェニル)－1－ピペリジンカルボキサミド

25 TLC : R<sub>f</sub> 0.23 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) ;

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 0.80 (t, J=7.50 Hz, 6 H), 1.44 (m, 13 H), 1.94 (m, 2 H)

3.11 (m, 2 H) 3.44 (m, 2 H) 3.81 (m, 4 H) 4.10 (s, 1 H) 4.44 (m, 1 H) 6.51 (d, J=8.00 Hz, 1 H) 7.01 (d, J=8.00 Hz, 1 H) 7.07 (t, J=8.00 Hz, 1 H) 7.16 (s, 1 H) 8.35 (s, 1 H)。

5 実施例 1 (8 1) : 4 - (2 - エチルブチル) - 4 - ヒドロキシ - N - [3 - (4 - メチルフエノキシ) フェニル] ピペリジン - 1 - カルボキサミド  
TLC : R<sub>f</sub> 0.33 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;  
<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 0.79 (t, J=7.00 Hz, 6 H), 1.27 (m, 11 H), 2.27 (s, 3 H), 3.10 (m, 2 H), 3.74 (m, 2 H), 4.09 (s, 1 H), 6.51 (m, 1 H), 6.89 (d, J=8.50 Hz, 2 H), 7.17 (m, 5 H), 8.45 (m, 1 H)。

10

実施例 1 (8 2) : 4 - (2 - エチルブチル) - 4 - ヒドロキシ - N - [3 - (2 - メチルフエノキシ) フェニル] ピペリジン - 1 - カルボキサミド  
TLC : R<sub>f</sub> 0.33 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;  
<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 0.79 (t, J=7.00 Hz, 6 H), 1.33 (m, 11 H), 2.15 (s, 3 H),  
15 3.09 (m, 2 H), 3.75 (m, 2 H), 4.09 (s, 1 H), 6.45 (m, 1 H), 6.87 (d, J=8.00 Hz, 1 H), 7.12 (m, 5 H), 7.30 (d, J=8.00 Hz, 1 H), 8.44 (s, 1 H)。

実施例 1 (8 3) : 4 - (2 - エチルブチル) - 4 - ヒドロキシ - N - [3 - (2 - メトキシフェノキシ) フェニル] ピペリジン - 1 - カルボキサミド  
20 TLC : R<sub>f</sub> 0.17 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;  
<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 0.79 (t, J=7.50 Hz, 6 H), 1.33 (m, 11 H), 3.09 (m, 2 H), 3.73 (s, 3 H), 3.75 (m, 2 H), 4.08 (s, 1 H), 6.38 (dt, J=7.00, 2.50 Hz, 1 H), 7.05 (m, 7 H), 8.41 (s, 1 H)。

25 実施例 1 (8 4) : 4 - (2 - エチルブチル) - 4 - ヒドロキシ - N - [3 - (4 - メトキシフェノキシ) フェニル] ピペリジン - 1 - カルボキサミド

TLC : Rf 0.21 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  0.79 (t,  $J=7.50$  Hz, 6 H), 1.32 (m, 11 H), 3.09 (m, 2 H), 3.73 (s, 3 H), 3.75 (m, 2 H), 4.08 (s, 1 H), 6.47 (m, 1 H), 6.96 (m, 4 H), 7.14 (m, 3 H), 8.43 (s, 1 H)。

5

実施例 1 (85) : 4-(2-エチルブチル)-N-[3-(4-フルオロフェノキシ)フェニル]-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキサミド

TLC : Rf 0.26 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  0.79 (t,  $J=7.50$  Hz, 6 H), 1.31 (m, 11 H), 3.10 (m, 2 H), 3.73 (m, 2 H), 4.09 (s, 1 H), 6.53 (m, 1 H), 7.03 (dd,  $J=9.00, 4.50$  Hz, 2 H), 7.21 (m, 5 H), 8.47 (s, 1 H)。

15

実施例 1 (86) : 4-(2-エチルブチル)-4-ヒドロキシ-N-{3-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]フェニル}ピペリジン-1-カルボキサミド

TLC : Rf 0.31 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  0.79 (t,  $J=7.50$  Hz, 6 H), 1.31 (m, 11 H), 3.12 (m, 2 H), 3.77 (m, 2 H), 4.10 (s, 1 H), 6.67 (m, 1 H), 7.13 (d,  $J=8.50$  Hz, 2 H), 7.29 (m, 3 H), 7.72 (d,  $J=8.50$  Hz, 2 H), 8.55 (s, 1 H)。

20

実施例 1 (87) : N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-{4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペラジン-1-イル}アゼチジン-1-カルボキサミド

TLC : Rf 0.48 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 7) ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  2.56 (t,  $J=4.95$  Hz, 4 H), 3.21 (t,  $J=4.95$  Hz, 4 H), 3.32 (m, 1 H), 4.03 (dd,  $J=8.32, 5.13$  Hz, 2 H), 4.14 (t,  $J=8.32$  Hz, 2 H), 6.37 (s, 1 H), 6.89 (d,

25

J=9.15 Hz, 2 H), 7.12 (d, J=9.15 Hz, 2 H) 7.51 (s, 1 H) 7.92 (s, 2 H)。

実施例 2 (1) ~ 実施例 2 (73)

参考例 2 で製造したアミンの代わりに、相当するアミンを用いて、3-フェノキシフェニルイソシアネートの代わりに、相当するイソシアネートまたはイソチオシアネートを用いて、実施例 1 と同様の操作を行い、以下に示す本発明化合物を得た。

実施例 2 (1) : 4-(4-ブロモフェニル)-N-(3-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

HPLC 保持時間 : 3.82 分 ;

MS (ESI, Pos. 20V) : 817 (2M+H)<sup>+</sup>, 409 (M+H)<sup>+</sup>, 391。

実施例 2 (2) : 4-(4-ブロモフェニル)-4-ヒドロキシ-N-(3-(メチルチオ)フェニル)-1-ピペリジンカルボキサミド

HPLC 保持時間 : 3.75 分 ;

MS (ESI, Pos. 20V) : 841 (2M+H)<sup>+</sup>, 421 (M+H)<sup>+</sup>, 403。

実施例 2 (3) : 4-ヒドロキシ-4-フェニル-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-ピペリジンカルボキサミド

HPLC 保持時間 : 3.73 分 ;

MS (ESI, Pos. 20V) : 729 (2M+H)<sup>+</sup>, 365 (M+H)<sup>+</sup>, 347。

実施例 2 (4) : 4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-ピペリジンカルボキサミド

HPLC 保持時間 : 3.91 分 ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : 401, 399 (M+H)<sup>+</sup>, 383, 381。

実施例 2 (5) : 4- (4-フルオロフェニル) -4-ヒドロキシ-N- (3- (トリフルオロメチル) フェニル) -1-ピペリジンカルボキサミド

5 HPLC 保持時間 : 3.78 分 ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : 383 (M+H)<sup>+</sup>, 365。

実施例 2 (6) : N- (3, 5-ジクロロフェニル) -4-ヒドロキシ-4- (4-メチルフェニル) -1-ピペリジンカルボキサミド

10 HPLC 保持時間 : 4.06 分 ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : 757 (2M+H)<sup>+</sup>, 379 (M+H)<sup>+</sup>, 361。

実施例 2 (7) : N- (3, 5-ジクロロフェニル) -4-ヒドロキシ-4- (1, 3-チアゾリジン-3-イルメチル) -1-ピペリジンカルボキサミド

15

HPLC 保持時間 : 3.18 分 ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : 392, 390 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 2 (8) : 4-ヒドロキシ-4-ペンチル-N- (3- (トリフルオロメチル) フェニル) -1-ピペリジンカルボキサミド

20

HPLC 保持時間 : 3.91 分 ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : 717 (2M+H)<sup>+</sup>, 359 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 2 (9) : 4-ヘキシル-4-ヒドロキシ-N- (3- (トリフルオロメチル) フェニル) -1-ピペリジンカルボキサミド

25

HPLC 保持時間 : 4.02 分 ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : 745 (2M+H)<sup>+</sup>, 373 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 2 (10) : N-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-ヒドロキシ-4-ペンチル-1-ピペリジンカルボキサミド

5 HPLC 保持時間 : 3.99 分 ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : 719, 717 (2M+H)<sup>+</sup>, 361, 359 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 2 (11) : N-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-ヘキシル-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

10 HPLC 保持時間 : 4.13 分 ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : 747, 745 (2M+H)<sup>+</sup>, 375, 373 (M+H)<sup>+</sup>, 355。

実施例 2 (12) : N-(3, 5-ジクロロフェニル)-4-((エチル(2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)アミノ)メチル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

15

HPLC 保持時間 : 3.97 分 ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : 538, 536 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 2 (13) : N-(3, 5-ジクロロフェニル)-4-((エチルチオ)メチル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

20

HPLC 保持時間 : 3.82 分 ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : 365, 363 (M+H)<sup>+</sup>, 345。

実施例 2 (14) : N-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-((エチルチオ)メチル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

25

HPLC 保持時間 : 3.73 分 ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : 365, 363 (M+H)<sup>+</sup>, 345。

実施例 2 (15) : 4-tert-ブチル-4-ヒドロキシ-N-(3-フェノキシフェニル)-1-ピペリジンカルボキサミド

5 HPLC 保持時間 : 3.86 分 ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : 737 (2M+H)<sup>+</sup>, 369 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 2 (16) : N-(3-ブロモフェニル)-4-シクロペンチル-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

10 HPLC 保持時間 : 3.77 分 ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : 369, 367 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 2 (17) : 4-シクロペンチル-4-ヒドロキシ-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-ピペリジンカルボキサミド

15 HPLC 保持時間 : 3.82 分 ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : 357 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 2 (18) : N-(3-クロロフェニル)-4-シクロペンチル-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

20 HPLC 保持時間 : 3.73 分 ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : 645 (2M+H)<sup>+</sup>, 325, 323 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 2 (19) : 4-シクロペンチル-N-(3-エチルフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

25 HPLC 保持時間 : 3.75 分 ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : 317 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 2 (20) : 4-シクロペンチル-N-(3, 5-ジメチルフェニル)  
-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

HPLC 保持時間 : 3.75 分 ;

5 MS (ESI, Pos. 20 V) : 317 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 2 (21) : 4-シクロペンチル-N-(3, 4-ジクロロフェニル)  
-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

HPLC 保持時間 : 3.91 分 ;

10 MS (ESI, Pos. 20 V) : 359, 357 (M+H)<sup>+</sup>, 339。

実施例 2 (22) : 4-シクロペンチル-N-(2, 6-ジクロロ-4-ピ  
リジニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

HPLC 保持時間 : 3.78 分 ;

15 MS (ESI, Pos. 20 V) : 360, 358 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 2 (23) : 4-シクロヘキシル-N-(2, 6-ジクロロ-4-ピ  
リジニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

HPLC 保持時間 : 3.86 分 ;

20 MS (ESI, Pos. 20 V) : 374, 372 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 2 (24) : N-(2, 6-ジクロロ-4-ピリジニル)-4-ヒド  
ロキシ-4-(3-メチルブチル)-1-ピペリジンカルボキサミド

HPLC 保持時間 : 3.86 分 ;

25 MS (ESI, Pos. 20 V) : 362, 360 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 2 (25) : 4-シクロプロピル-4-ヒドロキシ-N-(3-フェノキシフェニル)-1-ピペリジンカルボキサミド

HPLC 保持時間 : 3.71 分 ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : 705 (2M+H)<sup>+</sup>, 353 (M+H)<sup>+</sup>。

5

実施例 2 (26) : 4-シクロプロピル-N-(3, 5-ジクロロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

HPLC 保持時間 : 3.73 分 ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : 659, 657 (2M+H)<sup>+</sup>, 331, 329 (M+H)<sup>+</sup>。

10

実施例 2 (27) : 4-シクロブチル-4-ヒドロキシ-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-ピペリジンカルボキサミド

HPLC 保持時間 : 3.70 分 ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : 685 (2M+H)<sup>+</sup>, 343 (M+H)<sup>+</sup>。

15

実施例 2 (28) : N-(3, 5-ジクロロフェニル)-4-ヒドロキシ-4-(2-ナフチル)-1-ピペリジンカルボキサミド

HPLC 保持時間 : 4.08 分 ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : 831, 829 (2M+H)<sup>+</sup>, 417, 415 (M+H)<sup>+</sup>, 399, 397。

20

実施例 2 (29) : 4-シクロヘキシル-N-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

HPLC 保持時間 : 4.03 分 ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : 773 (2M+H)<sup>+</sup>, 387 (M+H)<sup>+</sup>。

25

実施例 2 (30) : N-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)-4-

ヒドロキシ-4-(3-メチルブチル)-1-ピペリジンカルボキサミド

HPLC保持時間：4.00分；

MS (ESI, Pos. 20 V) : 749 (2M + H)<sup>+</sup>, 375 (M + H)<sup>+</sup>。

- 5 実施例 2 (3 1) : N-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)-4-(2-エチルブチル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

HPLC保持時間：4.12分；

MS (ESI, Pos. 20 V) : 777 (2M + H)<sup>+</sup>, 389 (M + H)<sup>+</sup>。

- 10 実施例 2 (3 2) : N-(3-(シクロヘキシルオキシ)フェニル)-4-ヒドロキシ-4-フェニル-1-ピペリジンカルボキサミド

HPLC保持時間：3.92分；

MS (ESI, Pos. 20 V) : 789 (2M + H)<sup>+</sup>, 395 (M + H)<sup>+</sup>。

- 15 実施例 2 (3 3) : N-(3-(シクロヘキシルオキシ)フェニル)-4-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

HPLC保持時間：3.95分；

MS (ESI, Pos. 20 V) : 825 (2M + H)<sup>+</sup>, 413 (M + H)<sup>+</sup>。

20

実施例 2 (3 4) : 4-シクロブチル-N-(3-(シクロヘキシルオキシ)フェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

HPLC保持時間：3.93分；

MS (ESI, Pos. 20 V) : 745 (2M + H)<sup>+</sup>, 373 (M + H)<sup>+</sup>。

25

実施例 2 (3 5) : N-(3-(シクロヘキシルオキシ)フェニル)-4-

シクロペンチル-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

HPLC保持時間：4.01分；

MS (ESI, Pos. 20 V) : 773 (2M+H)<sup>+</sup>, 387 (M+H)<sup>+</sup>。

- 5 実施例2 (36) : 4-tert-ブチル-N-(3-(シクロヘキシルオキシ)フェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

HPLC保持時間：3.95分；

MS (ESI, Pos. 20 V) : 749 (2M+H)<sup>+</sup>, 375 (M+H)<sup>+</sup>。

- 10 実施例2 (37) : 4-ブチル-N-(3-(シクロヘキシルオキシ)フェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

HPLC保持時間：4.00分；

MS (ESI, Pos. 20 V) : 749 (2M+H)<sup>+</sup>, 375 (M+H)<sup>+</sup>。

- 15 実施例2 (38) : N-(3-(シクロヘキシルオキシ)フェニル)-4-ヒドロキシ-4-(3-メチルブチル)-1-ピペリジンカルボキサミド

HPLC保持時間：4.10分；

MS (ESI, Pos. 20 V) : 777 (2M+H)<sup>+</sup>, 389 (M+H)<sup>+</sup>。

- 20 実施例2 (39) : N-(3-(シクロヘキシルオキシ)フェニル)-4-(シクロペンチルメチル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

HPLC保持時間：4.15分；

MS (ESI, Pos. 20 V) : 801 (2M+H)<sup>+</sup>, 401 (M+H)<sup>+</sup>。

25

実施例2 (40) : N-(3-クロロフェニル)-4-(シクロペンチルメ

チル) - 4 - ヒドロキシ - 1 - ピペリジンカルボキサミド

HPLC 保持時間 : 3.86 分 ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : 673 (2M + H)<sup>+</sup>, 339, 337 (M + H)<sup>+</sup>。

- 5 実施例 2 (4 1) : 4 - (シクロペンチルメチル) - N - (2, 6 - ジクロロ - 4 - ピリジニル) - 4 - ヒドロキシ - 1 - ピペリジンカルボキサミド

HPLC 保持時間 : 3.88 分 ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : 374, 372 (M + H)<sup>+</sup>。

- 10 実施例 2 (4 2) : 4 - ヒドロキシ - N - (3 - フェノキシフェニル) - 4 - (1 - プロピルブチル) - 1 - ピペリジンカルボキサミド

HPLC 保持時間 : 4.07 分 ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : 821 (2M + H)<sup>+</sup>, 411 (M + H)<sup>+</sup>, 393。

- 15 実施例 2 (4 3) : N - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 4 - ヒドロキシ - 4 - (1 - プロピルブチル) - 1 - ピペリジンカルボキサミド

HPLC 保持時間 : 4.11 分 ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : 809 (2M + H)<sup>+</sup>, 405 (M + H)<sup>+</sup>, 387。

20

実施例 2 (4 4) : N - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 4 - (1 - プロピルブチル) - 1 - ピペリジンカルボキサミド

HPLC 保持時間 : 3.92 分 ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : 709 (2M + H)<sup>+</sup>, 355 (M + H)<sup>+</sup>。

25

実施例 2 (4 5) : N - (3 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 4 - (1

ープロピルブチル)ー1ーピペリジンカルボキサミド

HPLC保持時間：3.93分；

MS (ESI, Pos. 20 V) : 705 (2M+H)<sup>+</sup>, 355, 353 (M+H)<sup>+</sup>, 337, 335。

- 5 実施例2 (46) : Nー(3, 5ージクロロフェニル)ー4ーヒドロキシー  
4ー(1ープロピルブチル)ー1ーピペリジンカルボキサミド

HPLC保持時間：4.18分；

MS (ESI, Pos. 20 V) : 775, 773 (2M+H)<sup>+</sup>, 391, 389, 387 (M+H)<sup>+</sup>。

- 10 実施例2 (47) : Nー(2, 6ージクロロー4ーピリジニル)ー4ーヒド  
ロキシー4ー(1ープロピルブチル)ー1ーピペリジンカルボキサミド

HPLC保持時間：3.97分；

MS (ESI, Pos. 20 V) : 390, 388 (M+H)<sup>+</sup>。

- 15 実施例2 (48) : Nー(3ー(シクロペンチルオキシ)フェニル)ー4ー  
(1ーエチルプロピル)ー4ーヒドロキシー1ーピペリジンカルボキサミド

HPLC保持時間：3.85分；

MS (ESI, Pos. 20 V) : 749 (2M+H)<sup>+</sup>, 375 (M+H)<sup>+</sup>, 357。

- 20 実施例2 (49) : Nー(3ー(シクロヘキシルオキシ)フェニル)ー4ー  
(1ーエチルプロピル)ー4ーヒドロキシー1ーピペリジンカルボキサミド

HPLC保持時間：3.96分；

MS (ESI, Pos. 20 V) : 777 (2M+H)<sup>+</sup>, 389 (M+H)<sup>+</sup>, 371。

- 25 実施例2 (50) : Nー(3, 5ージフルオロフェニル)ー4ー(1ーエチ  
ルプロピル)ー4ーヒドロキシー1ーピペリジンカルボキサミド

HPLC保持時間：3.67分；

MS (ESI, Pos. 20 V) : 653 (2M + H)<sup>+</sup>, 327 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 2 (5 1) : N- (3-クロロフェニル) -4- (1-エチルプロピ  
5 ル) -4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

HPLC保持時間：3.66分；

MS (ESI, Pos. 20 V) : 649 (2M + H)<sup>+</sup>, 327, 325 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 2 (5 2) : N- (2, 6-ジクロロ-4-ピリジニル) -4- (1  
10 -エチルプロピル) -4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

HPLC保持時間：3.68分；

MS (ESI, Pos. 20 V) : 362, 360 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 2 (5 3) : N- (3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル)  
15 -4-ヒドロキシ-4- (2-メチルフェニル) -1-ピペリジンカルボキサ  
ミド

HPLC保持時間：3.98分；

MS (ESI, Pos. 20 V) : 893 (2M + H)<sup>+</sup>, 447 (M + H)<sup>+</sup>, 429。

20 実施例 2 (5 4) : N- (3-フルオロ-5- (トリフルオロメチル) フェ  
ニル) -4-ヒドロキシ-4- (2-メチルフェニル) -1-ピペリジンカ  
ルボキサミド

HPLC保持時間：3.81分；

MS (ESI, Pos. 20 V) : 793 (2M + H)<sup>+</sup>, 397 (M + H)<sup>+</sup>, 379。

25

実施例 2 (5 5) : N- (3- (シクロヘキシルオキシ) フェニル) -4-

ヒドロキシ-4-(3-メチルフェニル)-1-ピペリジンカルボキサミド

HPLC保持時間：3.87分；

MS (ESI, Pos. 20 V) : 817 (2M+H)<sup>+</sup>, 409 (M+H)<sup>+</sup>, 391。

- 5 実施例2 (56) : 4-ベンジル-N-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

HPLC保持時間：3.75分；

MS (ESI, Pos. 20 V) : 793 (2M+H)<sup>+</sup>, 397 (M+H)<sup>+</sup>, 379。

- 10 実施例2 (57) : N-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-4-フェニル-1-ピペリジンカルボキサミド

HPLC保持時間：3.63分；

MS (ESI, Pos. 20 V) : 697 (2M+H)<sup>+</sup>, 351, 349 (M+H)<sup>+</sup>, 333, 331。

- 15 実施例2 (58) : N-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-4-(4-メチルフェニル)-1-ピペリジンカルボキサミド

HPLC保持時間：3.70分；

MS (ESI, Pos. 20 V) : 725 (2M+H)<sup>+</sup>, 365, 363 (M+H)<sup>+</sup>, 347, 345。

- 20 実施例2 (59) : N-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-4-(3-メチルフェニル)-1-ピペリジンカルボキサミド

HPLC保持時間：3.71分；

MS (ESI, Pos. 20 V) : 725 (2M+H)<sup>+</sup>, 365, 363 (M+H)<sup>+</sup>, 347, 345。

- 25 実施例2 (60) : N-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)-4-シクロブチル-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

HPLC保持時間：3.60分；

MS (ESI, Pos. 20 V) : 653 (2M+H)<sup>+</sup>, 329, 327 (M+H)<sup>+</sup>, 311, 309。

実施例2 (61) : N-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)-4-シクロペンチル-4-ヒドロキシー-1-ピペリジンカルボキサミド

HPLC保持時間：3.71分；

MS (ESI, Pos. 20 V) : 681 (2M+H)<sup>+</sup>, 343, 341 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例2 (62) : 4-tert-ブチル-N-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシー-1-ピペリジンカルボキサミド

HPLC保持時間：3.63分；

MS (ESI, Pos. 20 V) : 657 (2M+H)<sup>+</sup>, 331, 329 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例2 (63) : 4-ブチル-N-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシー-1-ピペリジンカルボキサミド

HPLC保持時間：3.68分；

MS (ESI, Pos. 20 V) : 657 (2M+H)<sup>+</sup>, 331, 329 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例2 (64) : N-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシー-4-(3-メチルブチル)-1-ピペリジンカルボキサミド

HPLC保持時間：3.80分；

MS (ESI, Pos. 20 V) : 685 (2M+H)<sup>+</sup>, 345, 343 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例2 (65) : N-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシー-4-(1-プロピルブチル)-1-ピペリジンカルボキサミド

HPLC保持時間：4.06分；

MS (ESI, Pos. 20 V) : 741 (2M+H)<sup>+</sup>, 373, 371 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 2 (66) : N-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)-4-(  
(エチルチオ)メチル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

5 HPLC 保持時間 : 3.55 分 ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : 693 (2M+H)<sup>+</sup>, 349, 347 (M+H)<sup>+</sup>, 331, 329.

実施例 2 (67) : N-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)-4-ヒド  
ロキシ-4-(2-ナフチル)-1-ピペリジンカルボキサミド

10 HPLC 保持時間 : 3.82 分 ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : 797 (2M+H)<sup>+</sup>, 401, 399 (M+H)<sup>+</sup>, 383, 381.

実施例 2 (68) : 4-ベンジル-N-(3-クロロ-5-フルオロフェニ  
ル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

15 HPLC 保持時間 : 3.68 分 ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : 725 (2M+H)<sup>+</sup>, 365, 363 (M+H)<sup>+</sup>, 347, 345.

実施例 2 (69) : 4-(4-ブロモフェニル)-4-ヒドロキシ-N-(3  
-(トリフルオロメチル)チオ)フェニル)-1-ピペリジンカルボチオ

20 アミド

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.80 (m, 3 H), 2.15 (m, 2 H), 3.60 (m, 2 H), 4.52 (m, 2 H),  
7.41 (m, 9 H) ;

TLC : R<sub>f</sub> 0.50 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) 。

25 実施例 2 (70) : 4-(4-ブロモフェニル)-4-ヒドロキシ-N-(3  
-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1-ピペリジンカルボキサミド

HPLC保持時間：3.93分；

MS (ESI, Pos. 20 V) : 919, 917 ( $2M+H$ )<sup>+</sup>, 461, 459 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 443, 441。

実施例2 (71) : 4-ヒドロキシ-4-イソプロピル-N-(3-フェノ  
5 キシフェニル)-1-ピペリジンカルボキサミド

HPLC保持時間：3.75分；

MS (ESI, Pos. 20 V) : 709 ( $2M+H$ )<sup>+</sup>, 355 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

実施例2 (72) : 4-(シクロヘキシルメチル)-4-ヒドロキシ-N-  
10 (3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-ピペリジンカルボキサミド

HPLC保持時間：4.02分；

MS (ESI, Pos. 20V) : 769 ( $2M+H$ )<sup>+</sup>, 385 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

実施例2 (73) : 4-(シクロヘキシルメチル)-N-(3, 5-ジメチ  
15 ルフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

HPLC保持時間：3.97分；

MS (ESI, Pos. 20V) : 345 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

実施例3 (1) ~ 実施例3 (264)

20 参考例2で製造したアミンの代わりに、相当するアミンを用いて、3-フェノキシフェニルイソシアネートの代わりに、相当するイソシアネート、イソチオシアネート、またはカルボン酸の活性エステルを用いて、実施例1と同様の操作を行い、以下に示す本発明化合物を得た。

25 実施例3 (1) : N-(3-クロロフェニル)-4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

実施例 3 (2) : 4- (4-ブロモフェニル) -4-ヒドロキシ-N- (3-メチルフェニル) -1-ピペリジンカルボキサミド

- 5 実施例 3 (3) : 4- (4-ブロモフェニル) -4-ヒドロキシ-N- (4- (トリフルオロメチル) フェニル) -1-ピペリジンカルボキサミド

実施例 3 (4) : 4- (4-ブロモフェニル) -N- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

10

実施例 3 (5) : 4- (4-ブロモフェニル) -N- (4-エトキシフェニル) -4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

15

実施例 3 (6) : N, 4-ビス (4-ブロモフェニル) -4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

実施例 3 (7) : 4- (4-ブロモフェニル) -4-ヒドロキシ-N-フェニル-1-ピペリジンカルボチオアミド

20

実施例 3 (8) : 4- (4-ブロモフェニル) -4-ヒドロキシ-N- (4-メトキシフェニル) -1-ピペリジンカルボキサミド

実施例 3 (9) : 4- (4-ブロモフェニル) -N- (2-クロロフェニル) -4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボチオアミド

25

実施例 3 (10) : 4- (4-ブロモフェニル) -4-ヒドロキシ-N- (4-

ー (メチルチオ) フェニル) - 1 - ピペリジンカルボチオアミド

実施例 3 (1 1) : メチル 3 - ( ( 4 - ( 4 - ブロモフェニル) - 4 -  
ヒドロキシ - 1 - ピペリジニル) カルボニル) アミノ) ベンゾエート

5

実施例 3 (1 2) : N - ( 3 - ブロモフェニル) - 4 - ( 4 - ブロモフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 1 - ピペリジンカルボキサミド

10 実施例 3 (1 3) : 4 - ( 4 - ブロモフェニル) - N - ( 3 - シアノフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 1 - ピペリジンカルボキサミド

実施例 3 (1 4) : 4 - ( 4 - ブロモフェニル) - 4 - ヒドロキシ - N - ( 3 - フェノキシフェニル) - 1 - ピペリジンカルボキサミド

15 実施例 3 (1 5) : 4 - ( 4 - ブロモフェニル) - 4 - ヒドロキシ - N - ( 4 - フェノキシフェニル) - 1 - ピペリジンカルボキサミド

実施例 3 (1 6) : 4 - ( 4 - ブロモフェニル) - N - ( 3, 5 - ジフルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 1 - ピペリジンカルボキサミド

20

実施例 3 (1 7) : 4 - ( 4 - ブロモフェニル) - N - ( 3, 5 - ジメチルフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 1 - ピペリジンカルボキサミド

25 実施例 3 (1 8) : 4 - ( 4 - ブロモフェニル) - N - ( 3, 4 - ジクロロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 1 - ピペリジンカルボキサミド

実施例 3 (19) : メチル 3-((4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジニル)カルボニル)アミノ)ベンゾエート

5 実施例 3 (20) : N-(3-ブロモフェニル)-4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

実施例 3 (21) : 4-(4-クロロフェニル)-N-(3-シアノフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

10 実施例 3 (22) : エチル 3-((4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジニル)カルボニル)アミノ)ベンゾエート

実施例 3 (23) : 4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-N-(3-(メチルチオ)フェニル)-1-ピペリジンカルボキサミド

15

実施例 3 (24) : 4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-N-(4-フェノキシフェニル)-1-ピペリジンカルボキサミド

20 実施例 3 (25) : N, 4-ビス(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

実施例 3 (26) : N-(4-ブロモフェニル)-4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

25 実施例 3 (27) : 4-(4-クロロフェニル)-N-(3, 5-ジフルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

実施例 3 (28) : 4-(4-クロロフェニル)-N-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

- 5 実施例 3 (29) : 4-(4-クロロフェニル)-N-(2, 6-ジクロロ-4-ピリジニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

実施例 3 (30) : N-(3-ブロモフェニル)-4-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

10

実施例 3 (31) : N-(3-エチルフェニル)-4-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

- 15 実施例 3 (32) : N-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

実施例 3 (33) : 4-ヒドロキシ-N, 4-ビス(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-ピペリジンカルボキサミド

- 20 実施例 3 (34) : 4-(2-フルオロフェニル)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-ピペリジンカルボキサミド

実施例 3 (35) : N-(3, 5-ジメチルフェニル)-4-(2-フルオロフェニル)-1-ピペリジンカルボキサミド

25

実施例 3 (36) : エチル 3-((4-(2-メチルフェニル)-1-

ピペリジニル) カルボニル) アミノ) ベンゾエート

実施例 3 (37) : 4-(2-メチルフェニル)-N-(4-(メチルチオ)フェニル)-1-ピペリジンカルボキサミド

5

実施例 3 (38) : 4-(3-フルオロフェニル)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-ピペリジンカルボキサミド

10 実施例 3 (39) : 4-(4-フルオロフェニル)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-ピペリジンカルボキサミド

実施例 3 (40) : エチル 3-((4-(4-メチルフェニル)-1-ピペリジニル)カルボニル)アミノ)ベンゾエート

15 実施例 3 (41) : 4-(4-メチルフェニル)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-ピペリジンカルボキサミド

実施例 3 (42) : エチル 3-((4-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)-1-ピペリジニル)カルボニル)アミノ)ベンゾエート

20

実施例 3 (43) : メチル 4-(1-((3-(トリフルオロメチル)フェニル)アミノ)カルボニル)-4-ピペリジニル)ベンゾエート

25 実施例 3 (44) : N-(3-ブロモフェニル)-4-ヒドロキシ-4-フェニル-1-ピペリジンカルボキサミド

実施例 3 (45) : N-(3-エチルフェニル)-4-ヒドロキシ-4-フェニル-1-ピペリジンカルボキサミド

5 実施例 3 (46) : N-(3,4-ジクロロフェニル)-4-ヒドロキシ-4-フェニル-1-ピペリジンカルボキサミド

実施例 3 (47) : 4-ヒドロキシ-4-(2-メチルフェニル)-N-(3-フェノキシフェニル)-1-ピペリジンカルボキサミド

10 実施例 3 (48) : 4-ヒドロキシ-4-(3-メチルフェニル)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-ピペリジンカルボキサミド

実施例 3 (49) : 4-ヒドロキシ-4-(3-メチルフェニル)-N-(3-フェノキシフェニル)-1-ピペリジンカルボキサミド

15

実施例 3 (50) : N-(3,5-ジクロロフェニル)-4-ヒドロキシ-4-(3-メチルフェニル)-1-ピペリジンカルボキサミド

20 実施例 3 (51) : N-(3,4-ジクロロフェニル)-4-ヒドロキシ-4-(3-メチルフェニル)-1-ピペリジンカルボキサミド

実施例 3 (52) : N-(2,6-ジクロロ-4-ピリジニル)-4-ヒドロキシ-4-(3-メチルフェニル)-1-ピペリジンカルボキサミド

25 実施例 3 (53) : 4-ヒドロキシ-4-(4-メチルフェニル)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-ピペリジンカルボキサミド

実施例 3 (54) : N- (2, 6-ジクロロ-4-ピリジニル) -4-ヒドロキシ-4- (4-メチルフェニル) -1-ピペリジンカルボキサミド

- 5 実施例 3 (55) : N- (3, 5-ジクロロフェニル) -4-ヒドロキシ-4- ( (6-メチル-3, 4-ジヒドロ-1 (2H) -キノリニル) メチル) -1-ピペリジンカルボキサミド

- 10 実施例 3 (56) : tert-ブチル 4- ( (1- ( (3, 5-ジクロロフェニル) アミノ) カルボニル) -4-ヒドロキシ-4-ピペリジニル) メチル) -1-ピペラジンカルボキシレート

実施例 3 (57) : 4-ブチル-N- (3-エチルフェニル) -4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

15

実施例 3 (58) : N- (3-フルオロフェニル) -4-ヒドロキシ-4-メチル-1-ピペリジンカルボキサミド

- 20 実施例 3 (59) : N- (3-フルオロフェニル) -4-ヒドロキシ-4-プロピル-1-ピペリジンカルボキサミド

実施例 3 (60) : N- (3-ブロモフェニル) -4-ブチル-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

- 25 実施例 3 (61) : N- (3, 5-ジクロロフェニル) -4-ヒドロキシ-4-プロピル-1-ピペリジンカルボキサミド

実施例 3 (62) : 4-ヒドロキシ-4-メチル-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-ピペリジンカルボキサミド

- 5 実施例 3 (63) : 4-ブチル-4-ヒドロキシ-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-ピペリジンカルボキサミド

実施例 3 (64) : 4-エチル-4-ヒドロキシ-N-(3-(メチルチオ)フェニル)-1-ピペリジンカルボキサミド

10

実施例 3 (65) : N-(3-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-4-メチル-1-ピペリジンカルボキサミド

- 15 実施例 3 (66) : N-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-ヒドロキシ-4-メチル-1-ピペリジンカルボキサミド

実施例 3 (67) : N-(3-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-4-プロピル-1-ピペリジンカルボキサミド

- 20 実施例 3 (68) : N-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-ヒドロキシ-4-プロピル-1-ピペリジンカルボキサミド

実施例 3 (69) : 4-ブチル-N-(3-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

25

実施例 3 (70) : 4-ブチル-N-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-

ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

実施例 3 (7 1) : N-(2, 6-ジクロロ-4-ピリジニル)-4-ヒドロキシ-4-プロピル-1-ピペリジンカルボキサミド

5

実施例 3 (7 2) : 4-ブチル-N-(2, 6-ジクロロ-4-ピリジニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

10 実施例 3 (7 3) : N-(3-エチルフェニル)-4-ヒドロキシ-4-ペンチル-1-ピペリジンカルボキサミド

実施例 3 (7 4) : N-(3-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-4-ペンチル-1-ピペリジンカルボキサミド

15 実施例 3 (7 5) : メチル 3-((4-ヘキシル-4-ヒドロキシ-1-ピペリジニル)カルボニル)アミノ)ベンゾエート

実施例 3 (7 6) : N-(3-シアノフェニル)-4-ヒドロキシ-4-ペンチル-1-ピペリジンカルボキサミド

20

実施例 3 (7 7) : 4-ヒドロキシ-4-ペンチル-N-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-ピペリジンカルボキサミド

25 実施例 3 (7 8) : N-(3-シアノフェニル)-4-ヘキシル-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

実施例 3 (79) : エチル 3-((4-ヒドロキシ-4-ペンチル-1-  
-ピペリジニル)カルボニル)アミノ)ベンゾエート

5 実施例 3 (80) : エチル 3-((4-ヘキシル-4-ヒドロキシ-1-  
-ピペリジニル)カルボニル)アミノ)ベンゾエート

実施例 3 (81) : N-(3,5-ジフルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-  
-4-ペンチル-1-ピペリジンカルボキサミド

10 実施例 3 (82) : 4-ヒドロキシ-N-(3-(メチルチオ)フェニル)-  
-4-ペンチル-1-ピペリジンカルボキサミド

実施例 3 (83) : 4-ヘキシル-4-ヒドロキシ-N-(3-(メチルチ  
オ)フェニル)-1-ピペリジンカルボキサミド

15

実施例 3 (84) : N-(3-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-4-ペ  
ンチル-1-ピペリジンカルボキサミド

20 実施例 3 (85) : N-(3-クロロフェニル)-4-ヘキシル-4-ヒド  
ロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

実施例 3 (86) : N-(2,6-ジクロロ-4-ピリジニル)-4-ヒド  
ロキシ-4-ペンチル-1-ピペリジンカルボキサミド

25 実施例 3 (87) : N-(3,5-ジクロロフェニル)-4-((エチル(3-  
-メチルベンゾイル)アミノ)メチル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジン

カルボキサミド

実施例 3 (88) : N- (3, 5-ジクロロフェニル) -4- ( (エチル (4-メチルベンゾイル) アミノ) メチル) -4-ヒドロキシー-1-ピペリジン

5 カルボキサミド

実施例 3 (89) : N- (3, 5-ジクロロフェニル) -4- ( (エチル (ヘプタノイル) アミノ) メチル) -4-ヒドロキシー-1-ピペリジンカルボキサミド

10

実施例 3 (90) : N- (3, 5-ジクロロフェニル) -4- ( (エチル (ヘキサノイル) アミノ) メチル) -4-ヒドロキシー-1-ピペリジンカルボキサミド

15 実施例 3 (91) : N- (3, 5-ジクロロフェニル) -4- ( (エチル ( (2E) -3-フェニル-2-プロペノイル) アミノ) メチル) -4-ヒドロキシー-1-ピペリジンカルボキサミド

20 実施例 3 (92) : N- (3, 5-ジクロロフェニル) -4- ( (エチル (2-ナフトイル) アミノ) メチル) -4-ヒドロキシー-1-ピペリジンカルボキサミド

25 実施例 3 (93) : 4- ( ( (3-クロロベンゾイル) (エチル) アミノ) メチル) -N- (3, 5-ジクロロフェニル) -4-ヒドロキシー-1-ピペリジンカルボキサミド

実施例 3 (94) : 4-((2, 3-ジクロロベンゾイル) (エチル) アミノ) メチル)-N-(3, 5-ジクロロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

- 5 実施例 3 (95) : 4-((3-シクロペンチルプロパノイル) (エチル) アミノ) メチル)-N-(3, 5-ジクロロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

- 10 実施例 3 (96) : N-(3, 5-ジクロロフェニル)-4-((2, 4-ジフルオロベンゾイル) (エチル) アミノ) メチル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

- 15 実施例 3 (97) : 4-((シクロペンチルアセチル) (エチル) アミノ) メチル)-N-(3, 5-ジクロロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

- 20 実施例 3 (98) : N-(3, 5-ジクロロフェニル)-4-(((3, 4-ジメトキシフェニル) アセチル) (エチル) アミノ) メチル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

実施例 3 (99) : 4-((3-クロロ-4-フルオロベンゾイル) (エチル) アミノ) メチル)-N-(3, 5-ジクロロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

- 25 実施例 3 (100) : N-(3, 5-ジクロロフェニル)-4-((エチル (2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル) ベンゾイル) アミノ) メチル)

－4－ヒドロキシ－1－ピペリジンカルボキサミド

実施例 3 (101) : N－(3, 5－ジクロロフェニル)－4－((エチル  
(3－フルオロ－4－(トリフルオロメチル)ベンゾイル)アミノ)メチル)

5   －4－ヒドロキシ－1－ピペリジンカルボキサミド

実施例 3 (102) : N－(3, 5－ジクロロフェニル)－4－((エチル  
(2E)－3－(3－(トリフルオロメチル)フェニル)－2－プロペノ  
イル)アミノ)メチル)－4－ヒドロキシ－1－ピペリジンカルボキサミド

10

実施例 3 (103) : N－(3, 5－ジクロロフェニル)－4－((エチル  
(3－フルオロ－4－メチルベンゾイル)アミノ)メチル)－4－ヒドロキ  
シ－1－ピペリジンカルボキサミド

15   実施例 3 (104) : N－(3, 5－ジクロロフェニル)－4－((エチル  
(4－(トリフルオロメトキシ)ベンゾイル)アミノ)メチル)－4－ヒド  
ロキシ－1－ピペリジンカルボキサミド

20   実施例 3 (105) : N－(3, 5－ジクロロフェニル)－4－((エチル  
((1R\*, 2R\*)－2－フェニルシクロプロピル)カルボニル)アミノ)  
メチル)－4－ヒドロキシ－1－ピペリジンカルボキサミド

25   実施例 3 (106) : N－(3, 5－ジクロロフェニル)－4－((エチル  
(2－フルオロ－4－(トリフルオロメチル)ベンゾイル)アミノ)メチル)  
－4－ヒドロキシ－1－ピペリジンカルボキサミド

実施例 3 (107) : 4-(4-ブロモフェニル)-4-ヒドロキシ-N-(3-((3-メチルベンゾイル)アミノ)フェニル)-1-ピペリジんカルボキサミド

- 5 実施例 3 (108) : 4-(4-ブロモフェニル)-N-(3-((4-フルオロベンゾイル)アミノ)フェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジんカルボキサミド

- 10 実施例 3 (109) : 4-(4-ブロモフェニル)-N-(3-(ヘプタノイルアミノ)フェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジんカルボキサミド

実施例 3 (110) : 4-(4-ブロモフェニル)-4-ヒドロキシ-N-(3-((2-メトキシベンゾイル)アミノ)フェニル)-1-ピペリジんカルボキサミド

15

実施例 3 (111) : 4-(4-ブロモフェニル)-N-(3-(ヘキサノイルアミノ)フェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジんカルボキサミド

- 20 実施例 3 (112) : 4-(4-ブロモフェニル)-N-(3-((2-クロロベンゾイル)アミノ)フェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジんカルボキサミド

実施例 3 (113) : 4-(4-ブロモフェニル)-4-ヒドロキシ-N-(3-(オクタノイルアミノ)フェニル)-1-ピペリジんカルボキサミド

25

実施例 3 (114) : 4-(4-ブロモフェニル)-4-ヒドロキシ-N-

(3-((3-フェニルプロパノイル) アミノ) フェニル) -1-ピペリジンカルボキサミド

実施例 3 (1 1 5) : 4-(4-ブロモフェニル) -4-ヒドロキシ-N-(3-((3-メトキシベンゾイル) アミノ) フェニル) -1-ピペリジンカルボキサミド

実施例 3 (1 1 6) : 4-(4-ブロモフェニル) -4-ヒドロキシ-N-(3-((2-チエニルカルボニル) アミノ) フェニル) -1-ピペリジンカルボキサミド

実施例 3 (1 1 7) : 4-(4-ブロモフェニル) -4-ヒドロキシ-N-(3-((4-(トリフルオロメチル) ベンゾイル) アミノ) フェニル) -1-ピペリジンカルボキサミド

15 実施例 3 (1 1 8) : 4-(4-ブロモフェニル) -4-ヒドロキシ-N-(3-((2-フェノキシプロパノイル) アミノ) フェニル) -1-ピペリジンカルボキサミド

20 実施例 3 (1 1 9) : 4-(4-ブロモフェニル) -N-(3-((3, 4-ジクロロベンゾイル) アミノ) フェニル) -4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

25 実施例 3 (1 2 0) : 4-(4-ブロモフェニル) -N-(3-((2, 4-ジフルオロベンゾイル) アミノ) フェニル) -4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

実施例 3 (1 2 1) : 4-(4-ブロモフェニル)-N-(3-(2, 5-ジフルオロベンゾイル)アミノ)フェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

5

実施例 3 (1 2 2) : 4-(4-ブロモフェニル)-N-(3-(2-エトキシベンゾイル)アミノ)フェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

10 実施例 3 (1 2 3) : 4-(4-ブロモフェニル)-N-(3-(4-シアノベンゾイル)アミノ)フェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

15 実施例 3 (1 2 4) : 4-(4-ブロモフェニル)-4-ヒドロキシ-N-(3-(3, 5, 5-トリメチルヘキサノイル)アミノ)フェニル)-1-ピペリジンカルボキサミド

20 実施例 3 (1 2 5) : N-(3-(4-(4-ブロモフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジニル)カルボニル)アミノ)フェニル)-2-ピペリジンカルボキサミド

25 実施例 3 (1 2 6) : 4-(4-ブロモフェニル)-N-(3-(2, 3-ジフルオロベンゾイル)アミノ)フェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

実施例 3 (1 2 7) : 4-(4-ブロモフェニル)-N-(3-(2,

5-ジメトキシフェニル) アセチル) アミノ) フェニル) -4-ヒドロキシ  
-1-ピペリジンカルボキサミド

実施例 3 (128) : 4-(4-ブロモフェニル) -N-(3-( (3,  
5 4-ジメトキシフェニル) アセチル) アミノ) フェニル) -4-ヒドロキシ  
-1-ピペリジンカルボキサミド

実施例 3 (129) : 4-(4-ブロモフェニル) -N-(3-( (シクロ  
ブチルカルボニル) アミノ) フェニル) -4-ヒドロキシ-1-ピペリジン  
10 カルボキサミド

実施例 3 (130) : 4-(4-ブロモフェニル) -N-(3-( (2-フ  
ルオロ-5-(トリフルオロメチル) ベンゾイル) アミノ) フェニル) -4  
-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

15

実施例 3 (131) : 4-(4-ブロモフェニル) -N-(3-( (5-フ  
ルオロ-2-(トリフルオロメチル) ベンゾイル) アミノ) フェニル) -4  
-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

20 実施例 3 (132) : 4-(4-ブロモフェニル) -N-(3-( (3-フ  
ルオロ-4-(トリフルオロメチル) ベンゾイル) アミノ) フェニル) -4  
-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

実施例 3 (133) : 4-(4-ブロモフェニル) -N-(3-( (3, 5  
25 -ジメトキシベンゾイル) アミノ) フェニル) -4-ヒドロキシ-1-ピペ  
リジンカルボキサミド

実施例 3 (1 3 4) : 4- (4-ブロモフェニル) -N- (3- ( (2-フルオロ-3- (トリフルオロメチル) ベンゾイル) アミノ) フェニル) -4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

5

実施例 3 (1 3 5) : 4- (4-ブロモフェニル) -N- (3- ( (4-フルオロ-2- (トリフルオロメチル) ベンゾイル) アミノ) フェニル) -4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

10 実施例 3 (1 3 6) : 4- (4-ブロモフェニル) -N- (3- ( (2- (ジフルオロメチル) チオ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) -4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

15 実施例 3 (1 3 7) : 4- (4-ブロモフェニル) -4-ヒドロキシ-N- (3- ( (4- (トリフルオロメトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) -1-ピペリジンカルボキサミド

20 実施例 3 (1 3 8) : 4- (4-ブロモフェニル) -N- (3- ( (2-クロロ-5-フルオロベンゾイル) アミノ) フェニル) -4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

25 実施例 3 (1 3 9) : 4- (4-ブロモフェニル) -N- (3- ( (2-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) ベンゾイル) アミノ) フェニル) -4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

実施例 3 (1 4 0) : 4- (4-ブロモフェニル) -4-ヒドロキシ-N-

(3-((2-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイル)アミノ)フェニル)  
-1-ピペリジンカルボキサミド

実施例 3 (1 4 1) : N-(3, 5-ジクロロフェニル)-4-ヒドロキシ  
5 -4-イソプロピル-1-ピペリジンカルボキサミド

実施例 3 (1 4 2) : メチル 3-((4-(シクロヘキシルメチル)-  
4-ヒドロキシ-1-ピペリジン)カルボニル)アミノ)ベンゾエート

10 実施例 3 (1 4 3) : N-(3-ブロモフェニル)-4-(シクロヘキシル  
メチル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

実施例 3 (1 4 4) : エチル 3-((4-(シクロヘキシルメチル)-  
4-ヒドロキシ-1-ピペリジン)カルボニル)アミノ)ベンゾエート

15

実施例 3 (1 4 5) : 4-(シクロヘキシルメチル)-4-ヒドロキシ-N  
-(3-(メチルチオ)フェニル)-1-ピペリジンカルボキサミド

実施例 3 (1 4 6) : N-(3-クロロフェニル)-4-(シクロヘキシル  
20 メチル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

実施例 3 (1 4 7) : 4-(シクロヘキシルメチル)-N-(3-エチルフ  
ェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

25 実施例 3 (1 4 8) : 4-(シクロヘキシルメチル)-4-ヒドロキシ-N  
-(4-フェノキシフェニル)-1-ピペリジンカルボキサミド

実施例 3 (149) : 4- (シクロヘキシルメチル) -N- (3, 5-ジクロロフェニル) -4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

- 5 実施例 3 (150) : 4- (シクロヘキシルメチル) -N- (3, 4-ジクロロフェニル) -4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

実施例 3 (151) : N- (3-ブロモフェニル) -4- ( (エチルチオ) メチル) -4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

10

実施例 3 (152) : 4- ( (エチルチオ) メチル) -4-ヒドロキシ-N- (3-メトキシフェニル) -1-ピペリジンカルボキサミド

- 15 実施例 3 (153) : 4- ( (エチルチオ) メチル) -4-ヒドロキシ-N- (3- (トリフルオロメチル) フェニル) -1-ピペリジンカルボキサミド

実施例 3 (154) : N- (3-クロロフェニル) -4- ( (エチルチオ) メチル) -4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

20

実施例 3 (155) : 4- ( (エチルチオ) メチル) -4-ヒドロキシ-N- (3-メチルフェニル) -1-ピペリジンカルボキサミド

- 25 実施例 3 (156) : N- (3-エチルフェニル) -4- ( (エチルチオ) メチル) -4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

実施例 3 (157) : 4-((エチルチオ)メチル)-N-(3-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

実施例 3 (158) : 4-((エチルチオ)メチル)-4-ヒドロキシ-N-  
5 - (3-フェノキシフェニル)-1-ピペリジンカルボキサミド

実施例 3 (159) : 4-((エチルチオ)メチル)-4-ヒドロキシ-N-  
- (4-フェノキシフェニル)-1-ピペリジンカルボキサミド

10 実施例 3 (160) : N-(3,5-ジメチルフェニル)-4-((エチルチオ)メチル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

実施例 3 (161) : N-(2,6-ジクロロ-4-ピリジニル)-4-((エチルチオ)メチル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

15

実施例 3 (162) : N-(3-ブロモフェニル)-4-tert-ブチル-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

実施例 3 (163) : エチル 3-(((4-tert-ブチル-4-ヒドロキシ-1-ピペリジニル)カルボニル)アミノ)ベンゾエート  
20

実施例 3 (164) : 4-tert-ブチル-4-ヒドロキシ-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-ピペリジンカルボキサミド

25 実施例 3 (165) : 4-tert-ブチル-4-ヒドロキシ-N-(3-(メチルチオ)フェニル)-1-ピペリジンカルボキサミド

実施例 3 (166) : 4-tert-ブチル-N-(3-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

- 5 実施例 3 (167) : 4-tert-ブチル-4-ヒドロキシ-N-(3-メチルフェニル)-1-ピペリジンカルボキサミド

実施例 3 (168) : 4-tert-ブチル-N-(3-エチルフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

10

実施例 3 (169) : 4-tert-ブチル-4-ヒドロキシ-N-(4-フェノキシフェニル)-1-ピペリジンカルボキサミド

- 15 実施例 3 (170) : 4-tert-ブチル-N-(3,5-ジクロロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

実施例 3 (171) : 4-tert-ブチル-N-(3,5-ジメチルフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

- 20 実施例 3 (172) : 4-tert-ブチル-N-(3,4-ジクロロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

実施例 3 (173) : メチル 3-((4-シクロペンチル-4-ヒドロキシ-1-ピペリジン)カルボニル)アミノ)ベンゾエート

25

実施例 3 (174) : 4-シクロペンチル-4-ヒドロキシ-N-(3-メ

トキシフェニル) - 1 - ピペリジンカルボキサミド

実施例 3 (175) : N - (3 - シアノフェニル) - 4 - シクロペンチル -  
4 - ヒドロキシ - 1 - ピペリジンカルボキサミド

5

実施例 3 (176) : エチル 3 - ( (4 - シクロペンチル - 4 - ヒドロ  
キシ - 1 - ピペリジニル) カルボニル) アミノ) ベンゾエート

10 実施例 3 (177) : 4 - シクロペンチル - 4 - ヒドロキシ - N - (3 - (メ  
チルチオ) フェニル) - 1 - ピペリジンカルボキサミド

実施例 3 (178) : 4 - シクロペンチル - 4 - ヒドロキシ - N - (3 - メ  
チルフェニル) - 1 - ピペリジンカルボキサミド

15 実施例 3 (179) : 4 - シクロペンチル - N - (3 - フルオロフェニル)  
- 4 - ヒドロキシ - 1 - ピペリジンカルボキサミド

実施例 3 (180) : 4 - シクロペンチル - 4 - ヒドロキシ - N - (4 - フ  
ェノキシフェニル) - 1 - ピペリジンカルボキサミド

20

実施例 3 (181) : 4 - シクロペンチル - 4 - ヒドロキシ - N - (4 - (ト  
リフルオロメチル) フェニル) - 1 - ピペリジンカルボキサミド

25 実施例 3 (182) : 4 - シクロペンチル - N - (3, 5 - ジフルオロフェ  
ニル) - 4 - ヒドロキシ - 1 - ピペリジンカルボキサミド

実施例 3 (183) : N-(3-プロモフェニル)-4-ヒドロキシ-4-(5-メチル-2-ピリジニル)-1-ピペリジンカルボキサミド

5 実施例 3 (184) : 4-ヒドロキシ-N-(3-メトキシフェニル)-4-(5-メチル-2-ピリジニル)-1-ピペリジンカルボキサミド

実施例 3 (185) : N-(3-シアノフェニル)-4-ヒドロキシ-4-(5-メチル-2-ピリジニル)-1-ピペリジンカルボキサミド

10 実施例 3 (186) : 4-ヒドロキシ-4-(5-メチル-2-ピリジニル)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-ピペリジンカルボキサミド

15 実施例 3 (187) : N-(3-エチルフェニル)-4-ヒドロキシ-4-(5-メチル-2-ピリジニル)-1-ピペリジンカルボキサミド

実施例 3 (188) : N-(3-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-4-(5-メチル-2-ピリジニル)-1-ピペリジンカルボキサミド

20 実施例 3 (189) : 4-ヒドロキシ-4-(5-メチル-2-ピリジニル)-N-(4-フェノキシフェニル)-1-ピペリジンカルボキサミド

25 実施例 3 (190) : N-(3,5-ジメチルフェニル)-4-ヒドロキシ-4-(5-メチル-2-ピリジニル)-1-ピペリジンカルボキサミド

実施例 3 (191) : N-(3,4-ジクロロフェニル)-4-ヒドロキシ

－4－（5－メチル－2－ピリジニル）－1－ピペリジンカルボキサミド

実施例 3（192）：N－（2，6－ジクロロ－4－ピリジニル）－4－ヒドロキシ－4－（5－メチル－2－ピリジニル）－1－ピペリジンカルボキサミド

実施例 3（193）：N－（3，5－ジクロロフェニル）－4－ヒドロキシ－4－（ジエチルアミノカルボニル）－1－ピペリジンカルボキサミド

10 実施例 3（194）：N－（3，5－ジクロロフェニル）－4－ヒドロキシ－4－（1－ピペリジニルカルボニル）－1－ピペリジンカルボキサミド

実施例 3（195）：4－ベンジル－N－（3，5－ビス（トリフルオロメチル）フェニル）－4－ヒドロキシ－1－ピペリジンカルボキサミド

15

実施例 3（196）：N－（3，5－ビス（トリフルオロメチル）フェニル）－4－（4－クロロ－3－（トリフルオロメチル）フェニル）－4－ヒドロキシ－1－ピペリジンカルボキサミド

20 実施例 3（197）：N－（3，5－ビス（トリフルオロメチル）フェニル）－4－tert－ブチル－4－ヒドロキシ－1－ピペリジンカルボキサミド

実施例 3（198）：N－（3，5－ビス（トリフルオロメチル）フェニル）－4－（（エチルチオ）メチル）－4－ヒドロキシ－1－ピペリジンカルボキサミド

25

実施例 3 (199) : 4-ベンジル-4-ヒドロキシ-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-ピペリジンカルボキサミド

5 実施例 3 (200) : 4-ベンジル-N-(3,5-ジクロロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

実施例 3 (201) : N-(3-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-4-(3-メチルブチル)-1-ピペリジンカルボキサミド

10 実施例 3 (202) : 4-シクロプロピル-4-ヒドロキシ-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-ピペリジンカルボキサミド

実施例 3 (203) : N-(3-クロロフェニル)-4-シクロブチル-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

15

実施例 3 (204) : 4-シクロブチル-4-ヒドロキシ-N-(4-フェノキシフェニル)-1-ピペリジンカルボキサミド

20 実施例 3 (205) : 4-ヒドロキシ-4-(2-ナフチル)-N-(3-フェノキシフェニル)-1-ピペリジンカルボキサミド

実施例 3 (206) : N-(3-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-4-(2-ナフチル)-1-ピペリジンカルボキサミド

25 実施例 3 (207) : 4-ヒドロキシ-4-(1-ナフチル)-N-(3-フェノキシフェニル)-1-ピペリジンカルボキサミド

実施例 3 (208) : 4-ヒドロキシ-4-(1-ナフチル)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-ピペリジンカルボキサミド

- 5 実施例 3 (209) : N-(3,5-ジクロロフェニル)-4-ヒドロキシ-4-(1-ナフチル)-1-ピペリジンカルボキサミド

- 実施例 3 (210) : N-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-ヒドロキシ-4-(5-メチル-2-ピリジニル)-1-ピ  
10 ペリジンカルボキサミド

- 実施例 3 (211) : N-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-ヒドロキシ-4-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-ピペリジンカルボキサミド  
15

- 実施例 3 (212) : N-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-ヒドロキシ-4-(2-ナフチル)-1-ピペリジンカルボキサミド

- 20 実施例 3 (213) : 4-((エチルチオ)メチル)-N-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

- 実施例 3 (214) : N-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)-4-  
25 -ヒドロキシ-4-フェニル-1-ピペリジンカルボキサミド

実施例 3 (215) : 4-(4-プロモフェニル)-N-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

- 5 実施例 3 (216) : N-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)-4-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

- 10 実施例 3 (217) : 4-シクロブチル-N-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

実施例 3 (218) : 4-シクロペンチル-N-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

- 15 実施例 3 (219) : 4-tert-ブチル-N-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

- 20 実施例 3 (220) : 4-ブチル-N-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

実施例 3 (221) : 4-(シクロペンチルメチル)-N-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

- 25 実施例 3 (222) : N-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)-4-ヒドロキシ-4-(1-プロピルブチル)-1-ピペリジンカルボキサミド

ド

実施例 3 (2 2 3) : N- (3- (シクロヘキシルオキシ) フェニル) -4-  
-ヒドロキシ-4- (1-プロピルブチル) -1-ピペリジンカルボキサミ

5 ド

実施例 3 (2 2 4) : 4-ヒドロキシ-4- (1-プロピルブチル) -N-  
(3- (トリフルオロメチル) フェニル) -1-ピペリジンカルボキサミド

10 実施例 3 (2 2 5) : N- (3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル)  
-4-ヒドロキシ-4- (1-プロピルブチル) -1-ピペリジンカルボキサミド

15 実施例 3 (2 2 6) : N- (3- (シクロペンチルオキシ) フェニル) -4-  
-ヒドロキシ-4- (3-メチルフェニル) -1-ピペリジンカルボキサミド

20 実施例 3 (2 2 7) : N- (3- (シクロペンチルオキシ) フェニル) -4-  
-ヒドロキシ-4- (4-メチルフェニル) -1-ピペリジンカルボキサミド

25 実施例 3 (2 2 8) : N- (3- (シクロヘキシルオキシ) フェニル) -4-  
-ヒドロキシ-4- (4-メチルフェニル) -1-ピペリジンカルボキサミド

実施例 3 (2 2 9) : N- (3-クロロ-5-フルオロフェニル) -4-ヒ

ドロキシ-4-(5-メチル-2-ピリジニル)-1-ピペリジンカルボキサミド

5 実施例3(230): N-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-4-(2-メチルフェニル)-1-ピペリジンカルボキサミド

実施例3(231): N-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)-4-シクロプロピル-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

10 実施例3(232): N-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-4-(1-ナフチル)-1-ピペリジンカルボキサミド

実施例3(233): 4-フェニル-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-ピペリジンカルボキサミド

15

実施例3(234): 4-(4-ブロモフェニル)-N-(2,6-ジクロロ-4-ピリジニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

20 実施例3(235): 4-(4-ブロモフェニル)-1-((3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-4-ピペリジノール

実施例3(236): 4-(4-ブロモフェニル)-4-ヒドロキシ-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-ピペリジンカルボチオアミド

25

実施例3(237): N-(3,5-ジクロロフェニル)-4-ヒドロキシ

－4－（5－メチル－2－ピリジニル）－1－ピペリジンカルボキサミド

実施例3（238）：N－（3，5－ジクロロフェニル）－4－ヒドロキシ  
－4－（6－メトキシ－2－ピリジニル）－1－ピペリジンカルボキサミド

5

実施例3（239）：N－（3，5－ジクロロフェニル）－4－（エトキシ  
メチル）－4－ヒドロキシ－1－ピペリジンカルボキサミド

10 実施例3（240）：4－（ブトキシメチル）－N－（3，5－ジクロロフ  
エニル）－4－ヒドロキシ－1－ピペリジンカルボキサミド

実施例3（241）：4－（（ベンジルオキシ）メチル）－N－（3，5－  
ジクロロフェニル）－4－ヒドロキシ－1－ピペリジンカルボキサミド

15 実施例3（242）：N－（3，5－ジクロロフェニル）－4－ヒドロキシ  
－4－（イソプロポキシメチル）－1－ピペリジンカルボキサミド

実施例3（243）：4－ヒドロキシ－4－ペンチル－N－（3－フェノキ  
シフェニル）－1－ピペリジンカルボキサミド

20

実施例3（244）：4－ヘキシル－4－ヒドロキシ－N－（3－フェノキ  
シフェニル）－1－ピペリジンカルボキサミド

25 実施例3（245）：N－（3，5－ジクロロフェニル）－4－ヘキシル－  
4－ヒドロキシ－1－ピペリジンカルボキサミド

実施例 3 (246) : N-(2, 6-ジクロロ-4-ピリジニル)-4-ヘキシル-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

5 実施例 3 (247) : 4-ヒドロキシ-N-(3-フェノキシフェニル)-4-プロピル-1-ピペリジンカルボキサミド

実施例 3 (248) : 4-(4-ブロモフェニル)-4-ヒドロキシ-N-(3-ニトロフェニル)-1-ピペリジンカルボキサミド

10 実施例 3 (249) : エチル 3-((4-(4-ブロモフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジニル)カルボニル)アミノ)ベンゾエート

実施例 3 (250) : 4-ブチル-4-ヒドロキシ-N-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1-ピペリジンカルボキサミド

15

実施例 3 (251) : N-(3-ベンゾイルフェニル)-4-ブチル-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

20 実施例 3 (252) : 4-(4-ブロモフェニル)-4-ヒドロキシ-N-(3-ビニルフェニル)-1-ピペリジンカルボキサミド

実施例 3 (253) : N-(3-ベンゾイルフェニル)-4-(4-ブロモフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

25 実施例 3 (254) : 4-(4-ブロモフェニル)-4-ヒドロキシ-N-(3-(フェノキシメチル)フェニル)-1-ピペリジンカルボキサミド

実施例 3 (255) : N-(3-(ベンジルオキシ)フェニル)-4-ブチル-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

- 5 実施例 3 (256) : N-(3-(ベンジルオキシ)フェニル)-4-(4-ブromoフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

- 実施例 3 (257) : 4-(4-ブromoフェニル)-4-ヒドロキシ-N-(3-((フェニルスルホニル)アミノ)フェニル)-1-ピペリジンカルボキサミド
- 10

実施例 3 (258) : 4-ブチル-4-ヒドロキシ-N-(3-(フェノキシメチル)フェニル)-1-ピペリジンカルボキサミド

- 15 実施例 3 (259) : 4-ヒドロキシ-4-(5-メチル-2-ピリジニル)-N-(3-フェノキシフェニル)-1-ピペリジンカルボキサミド

実施例 3 (260) : 4-ヒドロキシ-4-(2-ナフチル)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-ピペリジンカルボキサミド

20

実施例 3 (261) : 4-sec-ブチル-4-ヒドロキシ-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-ピペリジンカルボキサミド

- 実施例 3 (262) : 4-ヒドロキシ-4-(1-メチルブチル)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-ピペリジンカルボキサミド
- 25

実施例 3 (263) : N-(3, 5-ジメチルフェニル)-3-(4-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1-ピペラジニル)-1-アゼチジンカルボキサミド

- 5 実施例 3 (264) : 3-(4-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1-ピペラジニル)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-アゼチジンカルボキサミド

- 生物学の実施例 1 : 細胞内カルシウムイオンの濃度変化をモニターすること  
10 による EDG-5 拮抗活性の評価

ヒト EDG-5 遺伝子を過剰発現させたチャイニーズハムスターオーバリー (CHO) 細胞を、10% FBS (ウシ胎児血清)、ペニシリン/ストレプトマイシンおよびブラスチサイジン ( $5 \mu\text{g}/\text{ml}$ ) 含有の Ham's F12 培地 (GIBCO BRL 社製) で培養した。培養した細胞を Fura2 ( $5 \mu\text{M}$ ) -AM 溶液 [FBS (10%)、HEPES 緩衝液 (20 mM, pH 7.4)、およびプロベネシド (2.5 mM) 含有の Ham's F12 培地] 中で、37℃、60 分間インキュベーションした。HEPES 緩衝液 (20 mM, pH 7.4) およびプロベネシドを含む Hanks 液 (2.5 mM) で 1 回洗浄し、同液に浸した。蛍光ドラッグスクリーニングシステムにプレートを設定し、30 秒  
15 間無刺激で細胞内カルシウムイオン濃度を測定した。被験薬 (終濃度: 1 nM~10  $\mu\text{M}$ 、ジメチルスルホキシド (DMSO) 溶液) を添加し、その 5 分後に S1P (終濃度: 100 nM) を添加して、S1P 添加前後の細胞内カルシウムイオン濃度の上昇を 3 秒間隔で測定した (励起波長 340 nm および 380 nm、蛍光波長 500 nm)。

- 25 EDG-5 拮抗活性は、被験薬の代わりに DMSO を添加したウェルでの S1P (終濃度: 100 nM) によるピーク値をコントロール値 (A) とし、

化合物を処置した細胞でのS 1 P投与後の上昇値 (B) とを比較し、抑制率 (%) を以下のように算出した。

$$\text{抑制率 (\%)} = [(A - B) / A] \times 100$$

IC<sub>50</sub>値は、抑制率50%を示す本発明化合物の濃度として算出した。

- 5      なお、ヒトEDG-1またはEDG-3を過剰発現させた細胞を作製して、EDG-1およびEDG-3に対する拮抗作用も上記と同様の方法で評価した。

- その結果、本発明化合物は、EDG-5に対して特異的に、10 μM以下で拮抗活性を示した。例えば、N-(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ-N'-(3-クロロフェニル) 尿素 (以下、化合物 (1) と略記する。) のIC<sub>50</sub>値は、EDG-5に対しては0.5 μMであり、EDG-1およびEDG-3に対しては10 μM以上であった。また4-(4-ブロモフェニル)-4-ヒドロキシ-N-(3-(トリフルオロメチル) フェニル)-1-ピペリジンカルボキサミド (実施例 1 (57) 記載の化合物。以下、化合物 (2) と略記する。) のIC<sub>50</sub>値は、EDG-5に対しては0.4 μMであり、EDG-1およびEDG-3に対しては10 μM以上であった。
- 10
- 15

- 生物学の実施例 2 : イヌ摘出脳底動脈のS 1 Pによる収縮に対するEDG-5アンタゴニストの阻害活性
- 20

- 雄性ビーグル犬 (12ヶ月齢) を安楽死させて摘出した脳底動脈を、Krebs-Henseleit 液 [塩化ナトリウム (112 mmol/L)、塩化カリウム (5.9 mmol/L)、塩化カルシウム (2.0 mmol/L)、塩化マグネシウム (1.2 mmol/L)、リン酸二水素ナトリウム (1.2 mmol/L)、炭酸水素ナトリウム (25.0 mmol/L)、グルコース (11.5 mmol/L)、混
- 25

合ガス [95%O<sub>2</sub> + 5%CO<sub>2</sub>] で飽和] に浸した。眼科鉗で長さ 3～4 mm に切り分け、リング状標本を作製した。作製した標本を Krebs-Henseleit 液 (37 ± 1℃, 混合ガス [95%O<sub>2</sub> + 5%CO<sub>2</sub>] を通気) を充たしたマグナス管内 (容量: 10 mL) に、リング状組織をフックを用いて懸垂した。

- 5 次に、1 g の静止張力負荷を与え 60 分程度安定させた後、フォースディスプレイメントトランスデューサー (Force displacement transducer) (FDピックアップ TB-611T) からひずみ圧アンプ (AP-601G、日本光電) を介してレコーダー上に収縮運動を記録した。収縮作用の陽性対照としては、セロトニン (1 μM) を用いた。その後、S1P (10 μM) を加えて収縮作用
- 10 を測定した。その結果、セロトニンおよび S1P は脳底動脈を収縮させた。

- S1P 添加 20 分後、被験薬 (上記生物学的実施例 1 に記載した化合物 (1) および化合物 (2) 各 10 μM) を添加し、S1P の収縮作用に対する阻害活性を検討した。その結果、EDG-5 アンタゴニスト活性を有する被験薬は S1P による脳底動脈の収縮を阻害した。一方、EDG-1 および/また
- 15 は 3 アンタゴニスト活性を有する被験薬は阻害活性を示さなかった。結果を図 1 および図 2 に示す。

- また、化合物 (1) および化合物 (2) 以外の EDG-5 アンタゴニスト活性を有する化合物によっても、化合物 (1) および化合物 (2) 同様の収縮阻害効果が認められた。さらには、ウサギ脳底動脈の S1P による収縮に
- 20 対しても化合物 (1) および化合物 (2) は阻害活性を示した。

生物学的実施例 3 : ラット摘出脳底動脈収縮に対する EDG-5 アンタゴニストの作用

- 雄性ラット (CD(SD)IGS、雄、日本チャールス・リバー (株)、8 週齢～10 週齢、300～450 g) より脳底動脈を摘出し、速やかに氷冷した
- 25 Krebs-Henseleit 液に浸した。摘出した脳底動脈は眼科鉗で幅約 3 mm に切り分

け、リング状標本とした。標本を Krebs-Henseleit 液 (37℃) を充たしたマイクロティシュオーガンバス (MTOB-1: PRIMETECH CORP) 内 (容量: 4 mL) に懸垂し、約 0.2 g の静止張力負荷を与え 60 分程度安定させた後、マイクロティシュオーガンバスからひずみ圧アンプ (AP-601G、日本光電) を介してレコーダー (リニアコーダ WR3320: GRAPHTEC CORP.) 上に収縮運動を記録した。S 1 P の収縮に対する化合物 (2) および N- (2, 6-ジクロロ-4-ピリジニル) -2- (4-イソプロピル-1, 3-ジメチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) ヒドラジンカルボキサミド (以下、化合物 (3) と略記する。) の作用を検討した結果、同化合物の抑制作用が確認できた。結果を図 3、図 4 に示す。

#### 生物学の実施例 4: S 1 P 惹起ラット脳底動脈収縮測定系における EDG-5 アンタゴニストの作用

ラット (CD(SD)IGS、雄、日本チャールス・リバー (株)、11 週齢~13 週齢、400~550 g) をウレタン投与 (1.2 g/kg、s.c.) により麻酔し、S 1 P の大槽内投与のため後頭部の頭皮を切開した後に、仰臥位に固定した。気管にカテーテルを挿入したのち食道と共に切断し、脳底部の頭蓋骨を露出させた。実体顕微鏡下、電動ドリルおよび円ノミ鉗子を用いて慎重に開頭手術を行なった。脳底動脈を露出させ、クモ膜を残して脳底動脈上の皮膜を剥離し観察できる状態にした。脳底動脈の観察および画像取り込みは、実体顕微鏡 (オリンパス光学, SZH-10) とこれに接続させた CCD カメラ (FUJIFILM, HC-2500) を用いて行なった。画像取り込みソフトには、MacScope (MITANI Corp.) を用いた。S 1 P 大槽内投与の前に脳底動脈周辺の撮影を 3 回以上行ない、直径の長さが一定であることを確認した。S 1 P を大槽内投与 (3 μg/100 μL/rat) することにより脳底動脈の収縮を惹起した。S 1 P 投与 30 分後、化合物 (3) (10 μg/100 μL/rat、i.c.) を投

与した。脳底動脈の撮影はS 1 Pの大槽内投与後、3、5、10、15、20、25、28、30、33、35、40、45、50、60分後に行なった。脳底動脈の直径は、脳底動脈中央部の分枝の無い部分を1ヶ所選んで測定した。同一条件で撮影したマイクロメータ（0.2mm，目盛0.01mm）の長さ  
5 と比較することにより直径を算出した。解析には、Adobe Photoshop(Ver.5.0J)を用いた。S 1 P投与前の脳底動脈の直径（プレ値，0 m i n）は、3回撮影分の平均値を用いた。脳底動脈直径の百分率の算出は、S 1 P投与後の直径をプレ値で除することにより算出した。検定はt-検定を用いた（\*：p<0.05、\*\*：p<0.01対ビークル）。結果を図5に示す。化合物（3）  
10 はS 1 Pによる脳底動脈の収縮を抑制した。

#### 生物学的実施例5：ラットS 1 P惹起硬膜血流低下測定系におけるEDG-5アンタゴニストの作用検討

ラット（CD(SD)IGS、雄、日本チャールス・リバー（株）、10週齢～13  
15 週齢、450～520g）をウレタン投与（1.2g/kg，s.c.）により麻酔し、化合物の投与用として大腿静脈にカテーテル（polyethylene tube SP10；I.D. 0.28mm、O.D. 0.61mm：夏目製作所）を施したのち、左右両側の総頸動脈を結紮することで脳への血液の流れが椎骨動脈のみを介して起こるようにした。次に硬膜血流測定及び大槽内投与のため、頭皮を切開し、頭部を露わにした。  
20 また気管にカテーテル（polyethylene tube；size7,9：Hibiki）を施し、人工呼吸器に接続した。硬膜血流の測定はMoor Laser Doppler Imager（Moor LDI）を用い、レーザー光を頭蓋骨に透過させて行った（測定対象からの距離は約11cm，測定解像度XY共に約150dot，約2.8×2.8cmのエリアをスキャン（150dot/2.8cm））。なお、感度・ゲインなど流量算出（FLUX；相対値）  
25 にかかわる測定条件は全ての実験で統一した。血流画像は取り込み用ソフトmoor LDI Measurement V3.08を介して取り込み、画像データは解析用ソフト

moor LDI Image Processing V3.08 を用いて処理した。化合物 (3) を  $10 \text{ mg} / \text{kg}$  の用量で、またはピークル (0.1% (v/v) DMSO / ラットプラズマ) を  $1 \text{ mL} / \text{kg}$  の容量で大腿静脈より投与し、血流が安定するのを待った。その後 S 1 P を大槽内投与し、連続して血流測定を行なった。S 1 P の投与  
5 量は、 $300 \mu \text{g} / \text{kg}$  とし、投与容量は  $100 \mu \text{L} / \text{rat}$  とした。測定はピークルまたは化合物 (3) 投与前、ピークルまたは化合物 (3) 投与 20 分後、および S 1 P 投与 20 分後に行なった。その結果を図 6 に示す。化合物 (3) は S 1 P による硬膜血流の低下を抑制した。

#### 10 生物学的実施例 6 : イヌ摘出腎動脈の S 1 P による収縮に対する EDG-5 アンタゴニストの阻害活性

雄性ビーグル犬 (12 ヶ月齢) を安楽死させて摘出した腎動脈を、Krebs-Henseleit 液 [塩化ナトリウム ( $112 \text{ mmol} / \text{L}$ )、塩化カリウム ( $5.9 \text{ mmol} / \text{L}$ )、塩化カルシウム ( $2.0 \text{ mmol} / \text{L}$ )、塩化マグネシウム ( $1.2 \text{ mmol} / \text{L}$ )、リン酸二水素ナトリウム ( $1.2 \text{ mmol} / \text{L}$ )、炭酸水素ナトリウム ( $25.0 \text{ mmol} / \text{L}$ )、グルコース ( $11.5 \text{ mmol} / \text{L}$ )、混合ガス [ $95\% \text{O}_2 + 5\% \text{CO}_2$ ] で飽和] に浸した。眼科鉗で長さ 3~4 mm に切り分け、リング状標本を作製した。作製した標本を Krebs-Henseleit 液 ( $37 \pm 1^\circ \text{C}$ , 混合ガス [ $95\% \text{O}_2 + 5\% \text{CO}_2$ ] を通気) を充たしたマグ  
15 ヌス管内 (容量:  $10 \text{ mL}$ ) に、リング状組織をフックを用いて懸垂した。次に、1 g の静止張力負荷を与え 60 分程度安定させた後、フォースディスプレイメントトランスデューサー (Force displacement transducer) (FD ピックアップ TB-611T) からひずみ圧アンプ (AP-601G) を介してレコーダー上に収縮運動を記録した。収縮作用の陽性対照としては、セロトニン ( $1$   
25  $\mu \text{M}$ ) を用いた。その後、S 1 P ( $1 \mu \text{M}$  および  $10 \mu \text{M}$ ) を加えて収縮作用を測定した。その結果、セロトニンおよび S 1 P ( $1 \mu \text{M}$ 、 $10 \mu \text{M}$ ) は

腎動脈を収縮させた。

S 1 P (1  $\mu$ M) を添加して40分後、被験薬(化合物(1)および化合物(2)各10  $\mu$ M)を添加し、S 1 Pの収縮作用に対する阻害活性を検討した。その結果、EDG-5アンタゴニスト活性を有する被験薬はS 1 Pによる腎動脈の収縮を阻害した。一方、EDG-1および/または3アンタゴニスト活性を有する被験薬は阻害活性を示さなかった。結果を図7および図8に示す

また、上記以外のEDG-5アンタゴニスト活性を有する化合物も、同様の収縮阻害効果が認められた。さらには、ウサギ腎動脈のS 1 Pによる収縮に対して上記化合物は阻害活性を示した。

生物学の実施例7：ラット摘出胸部大動脈のS 1 Pによる収縮に対するEDG-5アンタゴニストの阻害活性

雄性SDラット(7~13週齢)を安楽死させて摘出した胸部大動脈を、  
Krebs-Henseleit 液[塩化ナトリウム(112 mmol/L)、塩化カリウム(5.9 mmol/L)、塩化カルシウム(2.0 mmol/L)、塩化マグネシウム(1.2 mmol/L)、リン酸二水素ナトリウム(1.2 mmol/L)、炭酸水素ナトリウム(25.0 mmol/L)、グルコース(11.5 mmol/L)、混合ガス[95%O<sub>2</sub>+5%CO<sub>2</sub>]で飽和]に浸した。眼科鉗で長さ3~4 mmに切り分け、渦巻き状標本を作製した。作製した標本を Krebs-Henseleit 液(37 $\pm$ 1 $^{\circ}$ C, 混合ガス[95%O<sub>2</sub>+5%CO<sub>2</sub>]を通気)を充たしたマグヌス管内(容量:10 mL)に、セルフインを用いて懸垂した。次に、0.5 gの静止張力負荷を与え60分程度安定させた後、フォースディスプレイメントトランスデューサー(Force displacement transducer)(FDピックアップTB-611T)からひずみ圧アンプ(AP-601G)を介してレコーダー上に収縮運動を記録した。収縮作用の陽性対照としては、交感神経興奮薬であるフェ

ニレフリン ( $10 \mu\text{M}$ ) を用いた。その後、S 1 P ( $10 \mu\text{M}$ ) を加えて収縮作用を測定した。その結果、フェニレフリンおよび S 1 P はラット胸部大動脈を収縮させた。

- 5 S 1 P を添加して 1 時間後、被験薬 (化合物 (1)  $10 \mu\text{M}$ ) を添加し、S 1 P の収縮作用に対する阻害活性を検討した。その結果、EDG-5 アンタゴニスト活性を有する被験薬はフェニレフリンによる胸部大動脈の収縮は阻害しなかったが、S 1 P による胸部大動脈の収縮を特異的に阻害した。一方、EDG-1 および/または 3 アンタゴニスト活性を有する被験薬は、フェニレフリンおよび S 1 P による収縮を阻害しなかった。結果を図 9 に示す。
- 10 また、化合物 (1) 以外の EDG-5 アンタゴニスト活性を有する化合物によっても、化合物 (1) と同様の収縮阻害効果が認められた。さらには、ウサギおよびイヌの大動脈の S 1 P による収縮に対しても化合物 (1) は阻害活性を示した。

- 15 生物学的実施例 8 : S 1 P によるラット血圧上昇に対する EDG-5 アンタゴニストの活性

- 雄性 SD ラット (8 ~ 10 週齢) をペントバルビタールナトリウム ( $50 \text{ mg} / \text{mL} / \text{kg}$ ) で麻酔し、頸部正中切開後、気管筋層部の剥離により気管を露出し、ポリエチレン製カニューレを気管に挿入した。次に、総頸動脈および総頸静脈に、ポリエチレン製カテーテルを挿入した。総頸動脈に挿入したカテーテルは圧トランスデューサーに接続し、ひずみ圧力用アンプを介してレコーダーに血圧を記録した。上記の手術終了後、脊髄破壊する場合は、ステンレス棒を脊髄腔内に挿入して脊髄を破壊した。脊髄破壊後、直ちに気管カニューレを小動物用人工呼吸装置に接続し、1 回換気量  $6 \text{ mL} / \text{kg}$ 、
- 25 速度 60 回/分の条件下で人工換気した。その後、S 1 P ( $10 \text{ mg} / \text{kg} / \text{hr}$ ) を投与し、血圧が上昇したことを確認した。次に被験薬 (化合物 (3))

またはビヒクル (vehicle) を腹腔内投与し、S 1 P の血圧上昇作用に対する阻害活性を観察した。その結果、化合物 (3) は S 1 P による血圧上昇を抑制した。

5 生物学的実施例 9 : S H R ラット血圧に対する E D G - 5 アンタゴニストの作用

ラット (SHR/Crj、雄性、日本チャールスリバー、使用時 12 ~ 13 週齢) をエーテルにより麻酔した後、実験台に仰臥位に固定した。大腿動脈にヘパリン含有生理食塩液を満たしたカニユーレ、大腿静脈に生理食塩液を満たしたカニユーレをそれぞれ挿入した。手術終了後、ラットをボールマンケージに固定して覚醒するまで静置した。動脈カニユーレを圧トランスデューサー (DX-100, 日本光電) に接続し、ひずみ圧力用アンプ (AP-601G: 日本光電) を介して血圧を測定した。ラットの覚醒を確認してから 30 分程度経過した後、さらに 30 分間血圧を測定した後に化合物 (3) (1 mg / kg, 3 mg / kg, および 10 mg / kg, i.v.) またはビークル (10% DMSO / 血漿) を静脈内投与した (1 mL / kg)。投与後、30 分間以上血圧を測定した。その結果を図 10 に示す。化合物 (3) は、覚醒下 S H R で用量に応じた降圧作用を示した。一方心拍数に対しては、化合物 (3) はほとんど影響しなかった。

20

生物学的実施例 10 : ウサギ摘出冠動脈収縮に対する E D G - 5 アンタゴニストの作用

麻酔下、雄性ウサギ (NZ White 約 2 kg) より心臓を摘出し、冷 Krebs-Henseleit 液に浸した。その後冠動脈を切り出し、その周りに結合した心筋および脂肪組織を取り除き、リング状標本を作製した。標本を Krebs-Henseleit 液 (37 °C) を充たしたマイクロティシュオーガンバス

(MTOB-1 : PRIMETECH CORP) 内 (容量 : 4 mL) あるいはマグヌス管内に懸垂し、0.2 g ~ 0.5 g の静止張力負荷を与え 60 分程度安定させた後、ひずみ圧アンプ (AP-641G, AP-601G : 日本光電) を介してレコーダー (リニアコーダー WR3320 : GRAPHTEC CORP.) 上に収縮運動を記録した。S 1 P の収縮  
5 に対する化合物 (3) の作用を検討した結果、同化合物の抑制作用が確認できた。

生物学の実施例 11 : S 1 P のラット摘出心に対する作用の検討 (Langendorff heart)

- 10 ラット (CD(SD)IGS、雄、日本チャールス・リバー (株)、8 週齢 ~ 10 週齢、300 ~ 450 g) をジエチルエーテルにより麻酔・開腹し、ヘパリンを静脈内投与 (300 ~ 500 U / kg) したのち、放血致死させた。速やかに開胸して心臓を摘出し、氷冷した Krebs-Henseleit 液中に入れた。冷却下、臓器のトリミングを行ない、大動脈弓部分を心機能測定装置に挿入し手術糸  
15 でもれのないように固定した。ラット心機能は、心機能測定装置 (model IPH-W2, ラボサポート) を用いて行なった。装置は Langendorff Heart mode (non-working heart mode) で使用し、心後負荷は 68 ~ 70 mmHg とした。pacing は行なわず、栄養液には Krebs-Henseleit (37 °C) を用いた。左心室に生理食塩液を満たしたカテーテルを挿入し、圧トランスデューサー (DX-100, 日本光電) に接続し、ひずみ圧力用アンプ (AP-641G, 日本光電) を介して  
20 左心室圧 (LVP) を測定した。LVP のデータを用いて心拍数測定装置 (AT-601G, 日本光電) で心拍数を、微分プロセッサ (EQ-602G, 日本光電) で dLVP/dt を算出した。栄養液の流路の途中に電磁流量計のプロープ (model FF-020T, 内径 2 mm, 日本光電) をセットし電磁流量計 (MFV-3100, 日本  
25 光電) を用いて栄養液の流速 (冠動脈血流に相当) を測定した。S 1 P および化合物の投与は、栄養液で希釈したものをインフュージョンポンプを用い

て栄養液の流路より注入することにより行った。薬液の注入速度は、投与開始前の栄養液の流速に設定した。S 1 Pは用量に応じた形で心筋収縮力を低下させた。上記のモデルを用い、EDG-5 アンタゴニストの心機能に対する作用を検討した。結果を図 1 1 に示す。EDG-5 アンタゴニストである化合物 (1)、化合物 (2)、および化合物 (3) は栄養液の流速を増大させた。また、同時に心筋収縮力も増大させた。心拍数に対する顕著な影響は認められなかった。以上の結果より、EDG-5 アンタゴニストには、単独で、冠血管を弛緩させ心虚血状態を改善する作用があることが示唆された。またデータは示さないが、摘出右心房 (ペースメーカー有り) を用いた実験では、S 1 P に心筋収縮力および心拍数に対する顕著な影響は認められなかった。S 1 P にはペースメーカーおよび心筋に直接的な変時作用および変力作用はないものと考えられるが、冠血管を収縮させ虚血状態にすることにより心機能を低下させる作用があると考えられた。

#### 15 生物学的実施例 1 2 : ウサギ摘出静脈収縮に対する EDG-5 アンタゴニストの作用

麻酔下、雄性ウサギ (NZ White 約 2 k g) より門脈/腸間膜静脈を摘出し、幅 2 ~ 3 m m、長さ 3 ~ 4 m m の渦巻状標本を作製した。標本を Krebs-Henseleit 液 (3 7 °C) を充たしたマグヌス管内 (容量 : 5 m L) にセルフインを用いて懸垂した。約 0.5 g の静止張力負荷を与え 6 0 分程度安定させた後、フォースディスプレイメントトランスデューサー (Force displacement transducer) (F D ピックアップ TB-611T : 日本光電) からひずみ圧アンプ (AP-601G : 日本光電) を介してレコーダー (リニアコーダ WR3320 : GRAPHTEC CORP.) 上に収縮運動を記録した。結果を図 1 2 に示す。S 1 P の静脈収縮に対する化合物 (2) の作用を検討した結果、同化合物の抑制作用が確認できた。

## 製剤例 1 :

以下の各成分を常法により混合した後打錠して、一錠中に 50 mg の活性成分を含有する錠剤 100 錠を得た。

- 5   ・ N- (1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ-N' - (3-クロロフェニル) 尿素       ..... 5.0 g
- ・ カルボキシメチルセルロースカルシウム (崩壊剤)       ..... 0.2 g
- ・ ステアリン酸マグネシウム (潤滑剤)       ..... 0.1 g
- ・ 微結晶セルロース       ..... 4.7 g

10

## 製剤例 2 :

以下の各成分を常法により混合した後、溶液を常法により滅菌し、5 ml ずつアンプルに充填し、常法により凍結乾燥し、1 アンプル中 20 mg の活性成分を含有するアンプル 100 本を得た。

- 15   ・ N- (1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ-N' - (3-クロロフェニル) 尿素       ..... 2.0 g
- ・ マンニトール       ..... 20 g
- ・ 蒸留水       ..... 1000 ml

## 20 製剤例 3 :

以下の各成分を常法により混合した後打錠して、一錠中に 50 mg の活性成分を含有する錠剤 100 錠を得た。

- ・ 4- (4-ブロモフェニル) -4-ヒドロキシ-N- (3- (トリフルオロメチル) フェニル) -1-ピペリジンカルボキサミド       ..... 5.0 g
- 25   ・ カルボキシメチルセルロースカルシウム (崩壊剤)       ..... 0.2 g
- ・ ステアリン酸マグネシウム (潤滑剤)       ..... 0.1 g

・微結晶セルロース ..... 4.7 g

製剤例 4 :

以下の各成分を常法により混合した後、溶液を常法により滅菌し、5 m l  
5 ずつアンプルに充填し、常法により凍結乾燥し、1 アンプル中 20 m g の活性成分を含有するアンプル 100 本を得た。

・ 4 - ( 4 - プロモフェニル ) - 4 - ヒドロキシー N - ( 3 - ( トリフルオ  
ロメチル ) フェニル ) - 1 - ピペリジンカルボキサミド ..... 2.0 g

・ マンニトール ..... 20 g

10 ・ 蒸留水 ... 1000 m l

## 請 求 の 範 囲

1. EDG-5調節剤からなる血管の収縮または拡張による疾患の治療および／または予防剤。

5

2. 血管の収縮または拡張による疾患が、脳血管攣縮性疾患、心血管攣縮性疾患、高血圧、腎疾患、心筋梗塞、狭心症、不整脈、門脈圧の亢進、静脈瘤、慢性頭痛、痔核および鬱血性疾患から選ばれる疾患である請求の範囲1記載の疾患の治療および／または予防剤。

10

3. 血管が、脳の動脈、腎動脈、冠動脈、肺動脈、大動脈または静脈である請求の範囲2記載の疾患の治療および／または予防剤。

4. EDG-5調節剤がEDG-5アンタゴニストである請求の範囲1記載の血管の収縮による疾患の治療および／または予防剤。

15

5. 血管の収縮による疾患が、脳血管攣縮性疾患、心血管攣縮性疾患、高血圧、腎疾患、心筋梗塞、狭心症、不整脈、門脈圧の亢進または静脈瘤である請求の範囲4記載の疾患の治療および／または予防剤。

20

6. EDG-5アンタゴニストが、一般式(I)

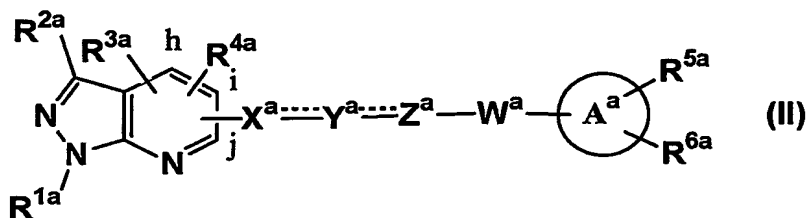


(式中、Aは置換基を有していてもよい環状基を表わし、Xは単結合または主鎖の原子数1～3のスペーサーを表わし、Yは単結合または主鎖の原子数1～3のスペーサーを表わし、Zは単結合または主鎖の原子数1～3のスペ

25

一サーを表わし、Bは置換基を有していてもよい環状基を表わす。)で示される化合物、またはその薬学的に許容される塩である請求の範囲4記載の血管の収縮による疾患の治療および/または予防剤。

5 7. EDG-5アンタゴニストが、一般式(II)



(式中、 $R^{1a}$ は水素原子、C1～8アルキルまたは $-COR^{7a}$ (基中、 $R^{7a}$ はC1～8アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアラルキル、C1～6アルコキシ、置換されていてもよいアリールオキシまたは置換されていてもよいアラルキルオキシを表わす。)を表わし、

$R^{2a}$ はC1～8アルキルまたは置換されていてもよいアリールを表わし、

$R^{3a}$ は水素原子、C1～8アルキル、C1～6アルコキシ、C2～6アルコキシカルボニル、ハロアルキル、C3～7シクロアルキルまたは置換されていてもよいアリールを表わし、

15  $R^{4a}$ は水素原子またはC1～8アルキルを表わし、

$R^{5a}$ および $R^{6a}$ は、それぞれ独立して水素原子、C1～8アルキル、C1～6アルコキシ、C2～6アルコキシカルボニル、カルボキシル、C2～6アルキニル、ハロゲン原子、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、C1～8アルキルアミノ、ジ(C1～8アルキル)アミノ、アシル、水酸基、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいアラルキルオキシ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアラルキル、アルコキシアルキルまたは $-CONHR^{8a}$ (基中、 $R^{8a}$ は置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいアラルキルを表わす。)を表わし、

$X^a$ は $-N(R^{9a})-$ （基中、 $R^{9a}$ は水素原子、C 1～8 アルキルまたは  
 $-NHR^{10a}$ （基中、 $R^{10a}$ はカルボキシルまたはC 2～6 アルコキシカルボ  
 ニルを表わす。）を表わす。）、 $-O-$ 、 $-N=$ 、 $-CH=$ または $-CH(R^{11a})-$ （基中、 $R^{11a}$ は水素原子またはC 1～8 アルキルを表わす。）を表

5 わし、

$Y^a$ は $-N(R^{12a})-$ （基中、 $R^{12a}$ は水素原子、C 1～8 アルキル、置  
 換されていてもよいアルキル、C 2～6 アルコキシカルボニル、置換され  
 ていてもよいアリールオキシカルボニル、置換されていてもよいアルキル  
 オキシカルボニルまたは $-CONHR^{13a}$ （基中、 $R^{13a}$ は置換されていても  
 10 よいアリールまたは、置換されていてもよいアルキルを表わす。）を表わ  
 す。）、 $=N-$ 、 $-CH_2-$ 、 $=CH-$ 、 $-O-$ 、 $-CO-$ または単結合を表  
 わし、

$Z^a$ は $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-O-$ または単結合を表わし、

$W^a$ は $-N(R^{14a})-$ （基中、 $R^{14a}$ は水素原子、C 1～8 アルキル、置  
 15 換されていてもよいアルキルオキシカルボニル、置換されていてもよいア  
 リールオキシカルボニルまたはヘテロアリールC 1～8 アルキルを表わす。）、  
 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-CONH-$ （ただし、窒素原子は環 $A^a$ と結合する。）、  
 $-CH_2-$ 、 $-NHCH_2-$ （ただし、炭素原子は環 $A^a$ と結合する。）また  
 は単結合を表わし、

20 ----- は、二重結合または単結合を表わし、

環 $A^a$ は置換されていてもよいアリール、ヘテロアリールまたはC 3～7 シ  
 クロアルキルを表わす。）で示されるピラゾロピリジン化合物またはそれら  
 の非毒性塩である請求の範囲 4 記載の血管の収縮による疾患の治療および/  
 または予防剤。

25

8. EDG-5 調節剤が EDG-5 アゴニストである請求の範囲 1 記載の

血管の拡張による疾患の治療および／または予防剤。

9. 血管の拡張による疾患が、慢性頭痛、痔核、または鬱血性疾患である請求の範囲 8 記載の疾患の治療および／または予防剤。

5

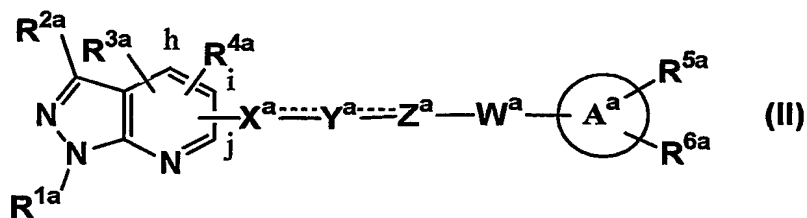
10. 一般式 (I)



(式中、すべての記号は請求の範囲 6 と同じ意味を表わす。) で示される化合物、またはその薬学的に許容される塩。

10

11. 請求の範囲 10 記載の一般式 (I) で示される化合物、およびその薬学的に許容される塩 (但し、一般式 (II)



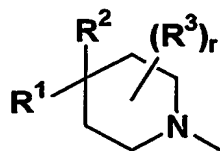
(式中、すべての記号は請求の範囲 7 と同じ意味を表わす。) で示される化合物、およびその非毒性塩、4-(4-クロロフェニル)-N-(3-(2-(ジイソプロピルアミノ)エトキシ)-4-メトキシフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド、N-(3-クロロフェニル)-4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド、4-(4-クロロフェニル)-N-(3,4-ジクロロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド、メチル 2-(ベンジルオキシ)-5-(((4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジニル)カルボニル)アミノ)ベンゾエート、4-(4-プロモフェ

15

20

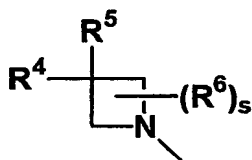
- ニル) -N- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド、4- (4-ブロモフェニル) -4-ヒドロキシ-N- (3- (トリフルオロメチル) フェニル) -1-ピペリジンカルボキサミド、および4- (4-ブロモフェニル) -4-ヒドロキシ-N-フェニル-1-ピペリジンカルボキサミドを除く。 ) 。

- 1 2. Xが単結合である請求の範囲 1 1 記載の化合物。
- 1 3. Yが-CO-または-CS-である請求の範囲 1 2 記載の化合物。
- 10 1 4. Zが-NH-である請求の範囲 1 3 記載の化合物。
- 1 5. Aで示される置換基を有していてもよい環状基が、酸素原子、窒素原子および／または硫黄原子から選択される 1 ～ 5 個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい 3 ～ 1 5 員の単環式芳香族性複素環である請求の範囲 1 4 記載の化合物。
- 1 6. Aで示される置換基を有していてもよい環状基が、酸素原子、窒素原子および／または硫黄原子から選択される 1 ～ 5 個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい 4 ～ 1 5 員の二環または三環式芳香族性複素環である請求の範囲 1 4 記載の化合物。
- 20 1 7. Aで示される置換基を有していてもよい環状基が、



(式中、 $R^1$ は置換基を表わし、 $R^2$ は水素原子、水酸基、またはC 1～6 アルコキシ基を表わし、 $R^3$ は置換基を表わし、 $r$ は0または1から4の整数を表わす。)である請求の範囲15記載の化合物。

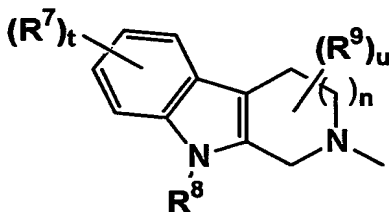
- 5 18. Aで示される置換基を有していてもよい環状基が、



(式中、 $R^4$ は置換基を表わし、 $R^5$ は水素原子、水酸基、またはC 1～6 アルコキシ基を表わし、 $R^6$ は置換基を表わし、 $s$ は0または1から4の整数を表わす。)である請求の範囲15記載の化合物。

10

19. Aで示される置換基を有していてもよい環状基が、



- (式中、 $R^7$ は置換基を表わし、 $R^8$ は水素原子、またはC 1～6 アルキル基を表わし、 $R^9$ は置換基を表わし、 $t$ は0または1から4の整数を表わし、 $u$ は0または1から4の整数を表わし、 $n$ は1または2を表わす。)である請求の範囲16記載の化合物。

20.  $R^2$ が水酸基である請求の範囲17記載の化合物。
- 20 21.  $R^4$ が置換基を有していてもよいアミノ基である請求の範囲18記載の化合物。

22.  $R^1$ が鎖状置換基である請求の範囲20記載の化合物。

23.  $R^1$ が環状置換基である請求の範囲20記載の化合物。

5

24. 鎖状置換基がアルキル基である請求の範囲22記載の化合物。

25. 鎖状置換基が置換されたアルキル基である請求の範囲22記載の化合物。

10

26.  $R^1$ が置換基を有していてもよいカルバモイル基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、シアノ基、またはアシル基である請求の範囲20記載の化合物。

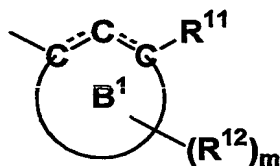
15 27. Bで示される置換基を有していてもよい環状基が、芳香環である請求の範囲24記載の化合物。

28. Bで示される置換基を有していてもよい環状基が、非芳香環である請求の範囲24記載の化合物。

20

29. 環状基が、一つまたは二つ以上の置換基を有する請求の範囲27記載の化合物。

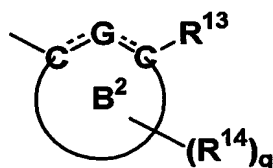
30. 二つ以上の置換基を有する環状基が、



(式中、 $B^1$ は芳香環である炭素環を表わし $R^{11}$ および $R^{12}$ は置換基を表わし、 $m$ は1～4の整数を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)である請求の範囲29記載の化合物。

5

31. 二つ以上の置換基を有する複素環が



(式中、 $B^2$ は芳香環である複素環を表わし、 $R^{13}$ および $R^{14}$ は置換基を表わし、 $G$ は炭素原子、窒素原子、酸素原子または硫黄原子を表わし、 $q$ は1～4の整数を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)である請求の範囲29記載の化合物。

10

32. 環状置換基が飽和炭素環である請求の範囲23記載の化合物。

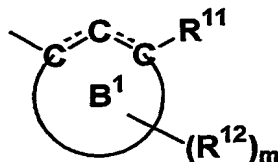
15 33.  $B$ で示される置換基を有していてもよい環状基が、芳香環である請求の範囲32記載の化合物。

34.  $B$ で示される置換基を有していてもよい環状基が、非芳香環である請求の範囲32記載の化合物。

20

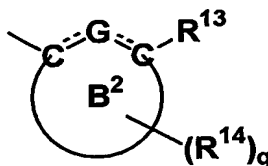
35. 環状基が一つまたは二つ以上の置換基を有する請求の範囲33記載の化合物。

36. 二つ以上の置換基を有する環状基が



- 5 (式中、 $B^1$ は芳香環である炭素環を表わし、 $R^{11}$ および $R^{12}$ は置換基を表わし、 $m$ は1～4の整数を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)である請求の範囲35記載の化合物。

37. 二つ以上の置換基を有する複素環が



- 10 (式中、 $B^2$ は芳香環である複素環を表わし、 $R^{13}$ および $R^{14}$ は置換基を表わし、 $G$ は炭素原子、窒素原子、酸素原子または硫黄原子を表わし、 $q$ は1～4の整数を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)である請求の範囲35記載の化合物。

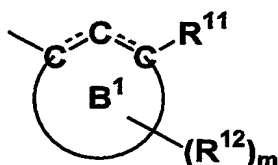
- 15 38. 環状置換基が不飽和炭素環である請求の範囲23記載の化合物。

39.  $B$ で示される置換基を有していてもよい環状基が、芳香環である請求の範囲38記載の化合物。

- 20 40.  $B$ で示される置換基を有していてもよい環状基が、非芳香環である請求の範囲38記載の化合物。

4 1. 環状基が一つまたは二つ以上の置換基を有する請求の範囲 3 9 記載の化合物。

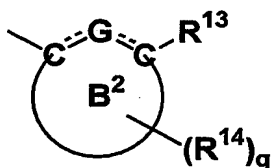
5 4 2. 二つ以上の置換基を有する環状基が



(式中、B¹は芳香環である炭素環を表わし、R¹¹およびR¹²は置換基を表わし、mは1～4の整数を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)である請求の範囲 4 1 記載の化合物。

10

4 3. 二つ以上の置換基を有する複素環が



(式中、B²は芳香環である複素環を表わし、R¹³およびR¹⁴は置換基を表わし、Gは炭素原子、窒素原子、酸素原子または硫黄原子を表わし、qは1～4の整数を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)である請求の範囲 4 1 記載の化合物。

15

4 4. Bで示される置換基を有していてもよい環状基が、芳香環である請求の範囲 1 4 記載の化合物。

20

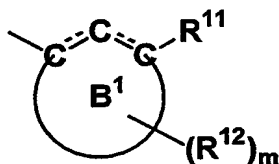
4 5. Bで示される置換基を有していてもよい環状基が、非芳香環である

請求の範囲 1 4 記載の化合物。

4 6. 環状基が一つまたは二つ以上の置換基を有する請求の範囲 4 4 記載の化合物。

5

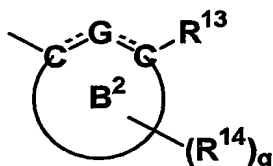
4 7. 二つ以上の置換基を有する環状基が



(式中、 $B^1$ は芳香環である炭素環を表わし、 $R^{11}$ および $R^{12}$ は置換基を表わし、 $m$ は1～4の整数を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)

10 である請求の範囲 4 6 記載の化合物。

4 8. 二つ以上の置換基を有する複素環が



15 (式中、 $B^2$ は芳香環である複素環を表わし、 $R^{13}$ および $R^{14}$ は置換基を表わし、 $G$ は炭素原子、窒素原子、酸素原子または硫黄原子を表わし、 $q$ は1～4の整数を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) である請求の範囲 4 6 記載の化合物。

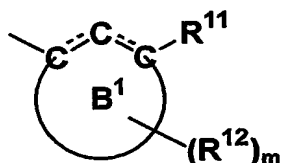
4 9.  $B$ で示される置換基を有していてもよい環状基が、芳香環である請求の範囲 2 5 記載の化合物。

20

50. Bで示される置換基を有していてもよい環状基が、非芳香環である請求の範囲25記載の化合物。

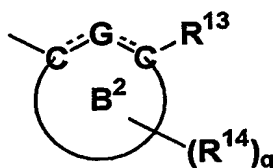
51. 環状基が一つまたは二つ以上の置換基を有する請求の範囲49記載の化合物。

52. 二つ以上の置換基を有する環状基が



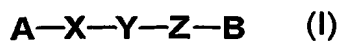
10 (式中、B¹は芳香環である炭素環を表わし、R¹¹およびR¹²は置換基を表わし、mは1～4の整数を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)である請求の範囲51記載の化合物。

53. 二つ以上の置換基を有する複素環が



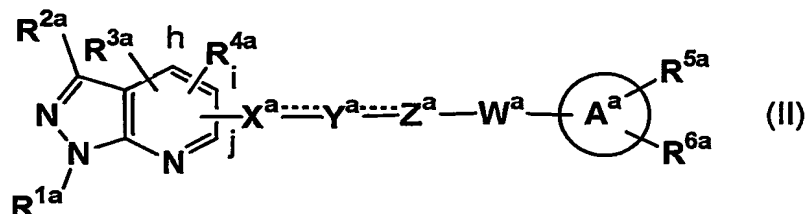
15 (式中、B²は芳香環である複素環を表わし、R¹³およびR¹⁴は置換基を表わし、Gは炭素原子、窒素原子、酸素原子または硫黄原子を表わし、qは1～4の整数を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)である請求の範囲51記載の化合物。

20 54. 一般式(I)



(式中、すべての記号は請求の範囲 6 と同じ意味を表わす。) で示される化合物

(但し、一般式 (II))



- 5 (式中、すべての記号は請求の範囲 7 と同じ意味を表わす。) で示される化合物を除く)、またはその薬学的に許容される塩を含有する EDG-5 拮抗剤。

55. Aで示される置換基を有していてもよい環状基、またはBで示される置換基を有していてもよい環状基が、C 3～15の炭素環、または酸素原子、窒素原子および／または硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい3～15員の単環、二環または三環式芳香族性複素環（但し、ピラゾロ[3, 4-b]ピリジンを除く）である請求の範囲10記載の化合物を含有するEDG-5拮抗剤。

15

56. Aで示される置換基を有していてもよい環状基、およびBで示される置換基を有していてもよい環状基が、C 3～15の単環式炭素環、または酸素原子、窒素原子および／または硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい3～15員の単環式芳香族性複素環である請求の範囲10記載の化合物を含有するEDG-5拮抗剤。

20

57. Xが単結合であり、かつBで示される置換基を有していてもよい環

状基が、C 3～15の単環式炭素環、または酸素原子、窒素原子および／または硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい3～15員の単環式芳香族性複素環である請求の範囲10記載の化合物を含有するEDG-5拮抗剤。

5

58. XがAで示される置換基を有していてもよい環状基に含まれる窒素原子と結合し、かつBで示される置換基を有していてもよい環状基が、C 3～15の炭素環、または1～2の窒素原子、1～2の酸素原子および／または1～2の硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい3～15員の単環、二環または三環式芳香族性複素環である請求の範囲10記載の化合物を含有するEDG-5拮抗剤。

10

59. 請求の範囲19記載の化合物を含有するEDG-5拮抗剤。

15 60. 一般式 (I)



(式中、すべての記号は請求の範囲6と同じ意味を表わす。)で示される化合物またはその薬学的に許容される塩のプロドラッグ。

20 61. 一般式 (I)



(式中、すべての記号は請求の範囲6と同じ意味を表わす。)で示される化合物、またはその薬学的に許容される塩の有効量を哺乳動物に投与すること  
を特徴とする哺乳動物における血管の収縮による疾患の治療および／または  
25 予防方法。

- 6 2. Aで示される置換基を有していてもよい環状基、またはBで示される置換基を有していてもよい環状基が、C 3～1 5の炭素環、または酸素原子、窒素原子および／または硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい3～1 5員の単環、二環または三環式芳香族性複素環（但し、ピラゾロ[3, 4-b]ピリジンを除く）である請求の範囲1 0記載の化合物の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物におけるEDG-5を拮抗する方法。
- 10 6 3. Aで示される置換基を有していてもよい環状基、およびBで示される置換基を有していてもよい環状基が、C 3～1 5の単環式炭素環、または酸素原子、窒素原子および／または硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい3～1 5員の単環式芳香族性複素環である請求の範囲1 0記載の化合物の有効量を哺乳動物に投与
- 15 することを特徴とする哺乳動物におけるEDG-5を拮抗する方法。
- 6 4. Xが単結合であり、かつBで示される置換基を有していてもよい環状基が、C 3～1 5の単環式炭素環、または酸素原子、窒素原子および／または硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む、一部または全部
- 20 飽和されていてもよい3～1 5員の単環式芳香族性複素環である請求の範囲1 0記載の化合物の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物におけるEDG-5を拮抗する方法。
- 6 5. XがAで示される置換基を有していてもよい環状基に含まれる窒素原子と結合し、かつBで示される置換基を有していてもよい環状基が、C 3～1 5の炭素環、または1～2の窒素原子、1～2の酸素原子および／また
- 25

は 1 ～ 2 の硫黄原子から選択される 1 ～ 5 個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい 3 ～ 15 員の単環、二環または三環式芳香族性複素環である請求の範囲 10 記載の化合物の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における EDG-5 を拮抗する方法。

5

66. 血管の収縮による疾患の予防および／または治療剤を製造するための、一般式 (I)



(式中、すべての記号は請求の範囲 6 と同じ意味を表わす。) で示される化合物、またはその薬学的に許容される塩の使用。

10

67. EDG-5 拮抗剤を製造するための、A で示される置換基を有していてもよい環状基、または B で示される置換基を有していてもよい環状基が、C 3 ～ 15 の炭素環、または酸素原子、窒素原子および／または硫黄原子から選択される 1 ～ 5 個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい 3 ～ 15 員の単環、二環または三環式芳香族性複素環 (但し、ピラゾロ [3, 4-b] ピリジンを除く) である請求の範囲 10 記載の化合物の使用。

15

68. EDG-5 拮抗剤を製造するための、A で示される置換基を有していてもよい環状基、および B で示される置換基を有していてもよい環状基が、C 3 ～ 15 の単環式炭素環、または酸素原子、窒素原子および／または硫黄原子から選択される 1 ～ 5 個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい 3 ～ 15 員の単環式芳香族性複素環である請求の範囲 10 記載の化合物の使用。

20

25

69. EDG-5拮抗剤を製造するための、Xが単結合であり、かつBで示される置換基を有していてもよい環状基が、C3～15の単環式炭素環、または酸素原子、窒素原子および／または硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい3～15員の単環式芳香族性複素環である請求の範囲10記載の化合物の使用。

70. EDG-5拮抗剤を製造するための、XがAで示される置換基を有していてもよい環状基に含まれる窒素原子と結合し、かつBで示される置換基を有していてもよい環状基が、C3～15の炭素環、または1～2の窒素原子、1～2の酸素原子および／または1～2の硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい3～15員の単環、二環または三環式芳香族性複素環である請求の範囲10記載の化合物の使用。

15

図 1

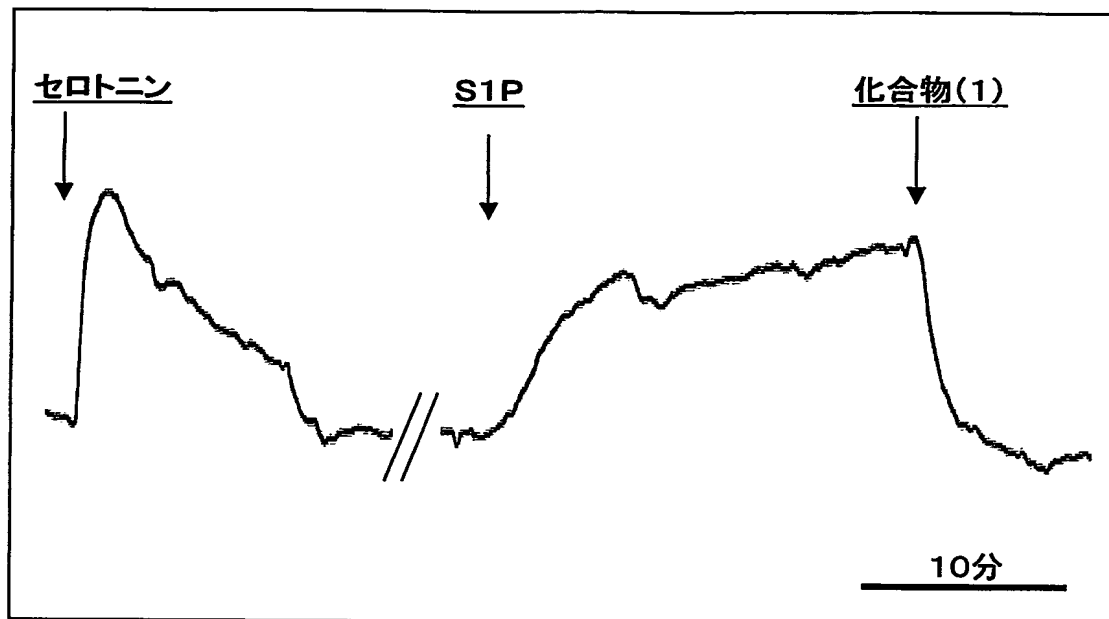


図 2

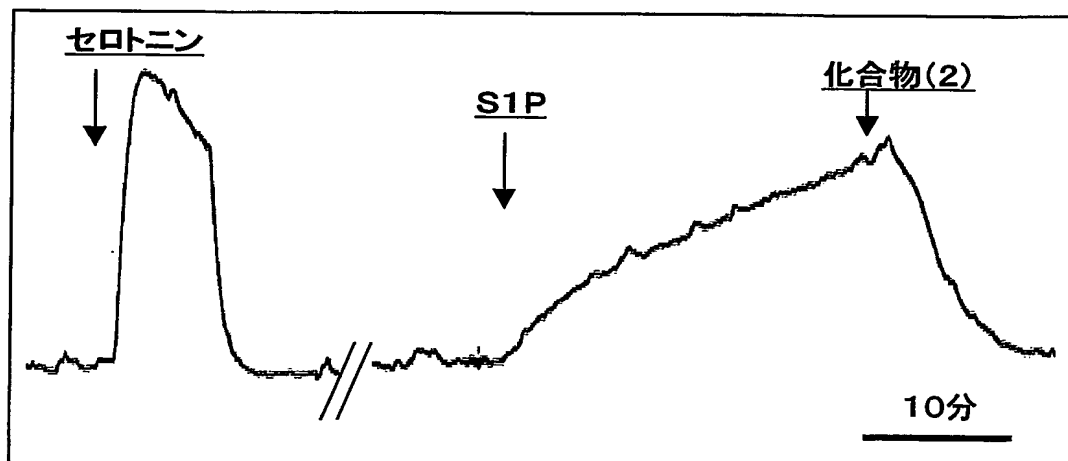


図 3

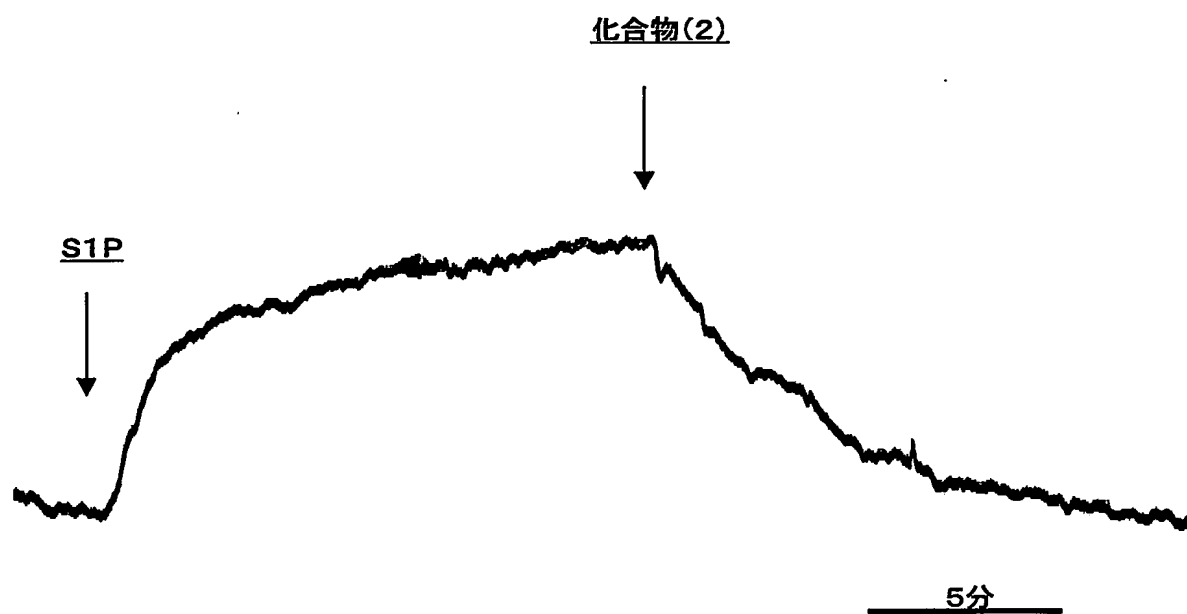


図 4

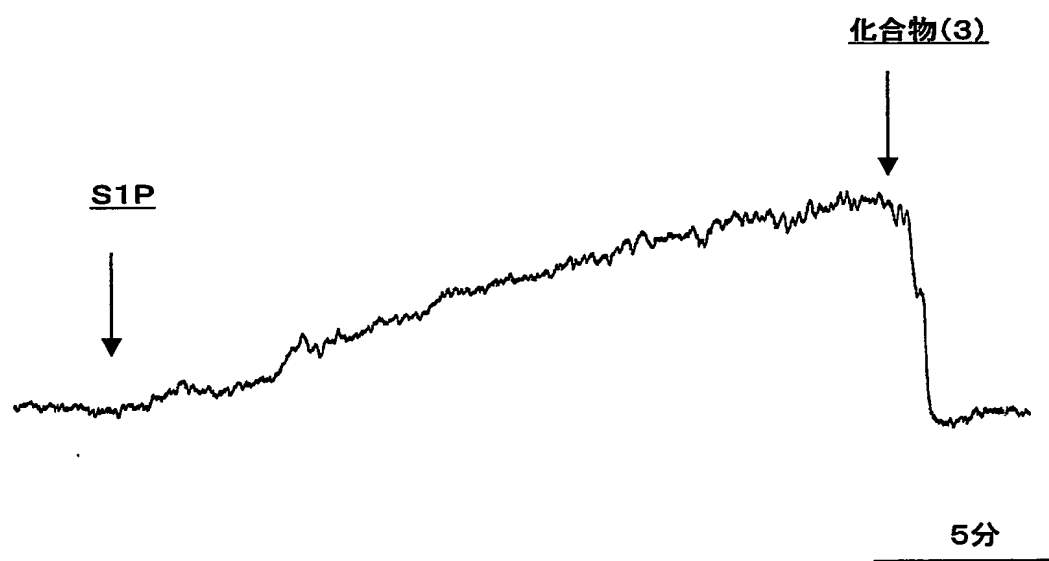


図 5

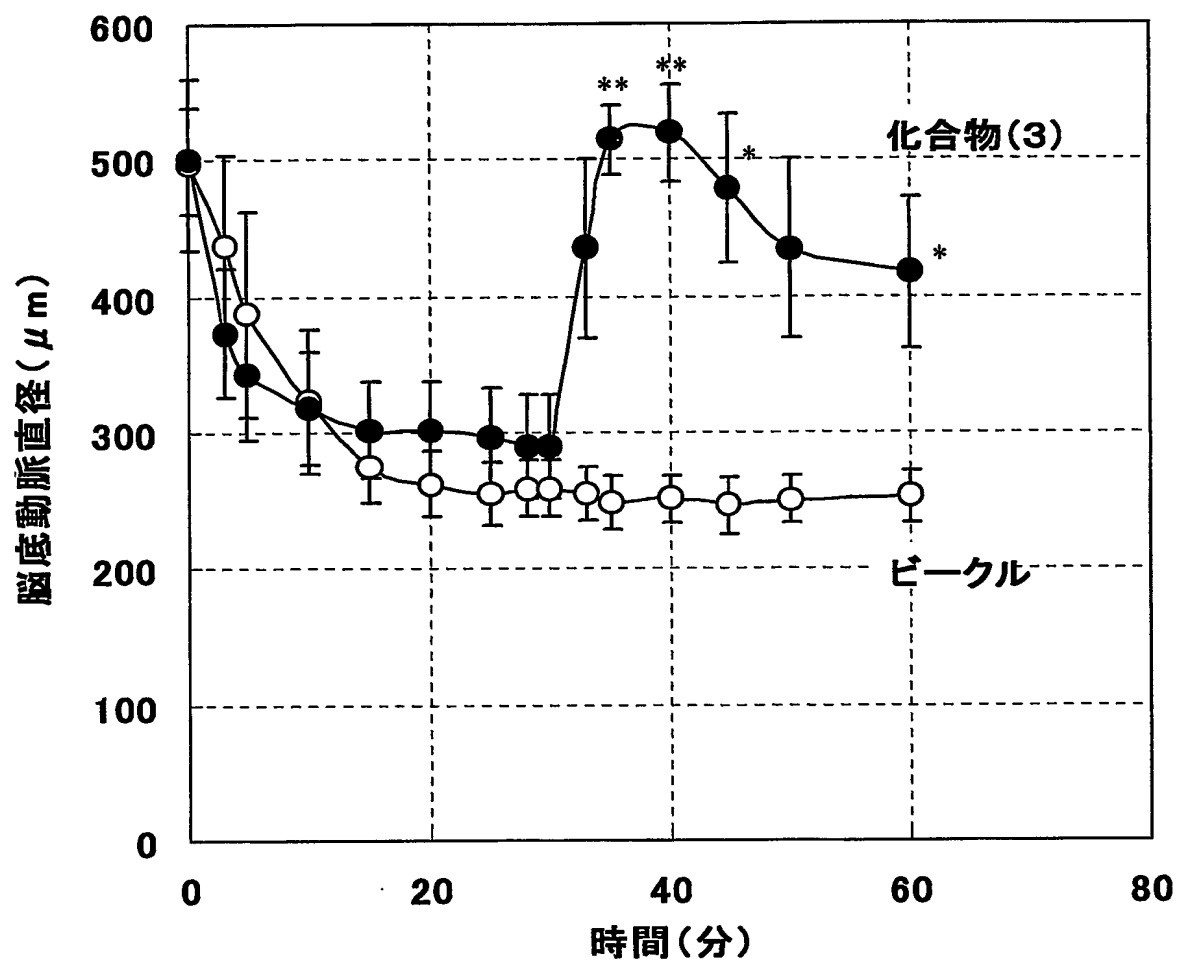


図 6

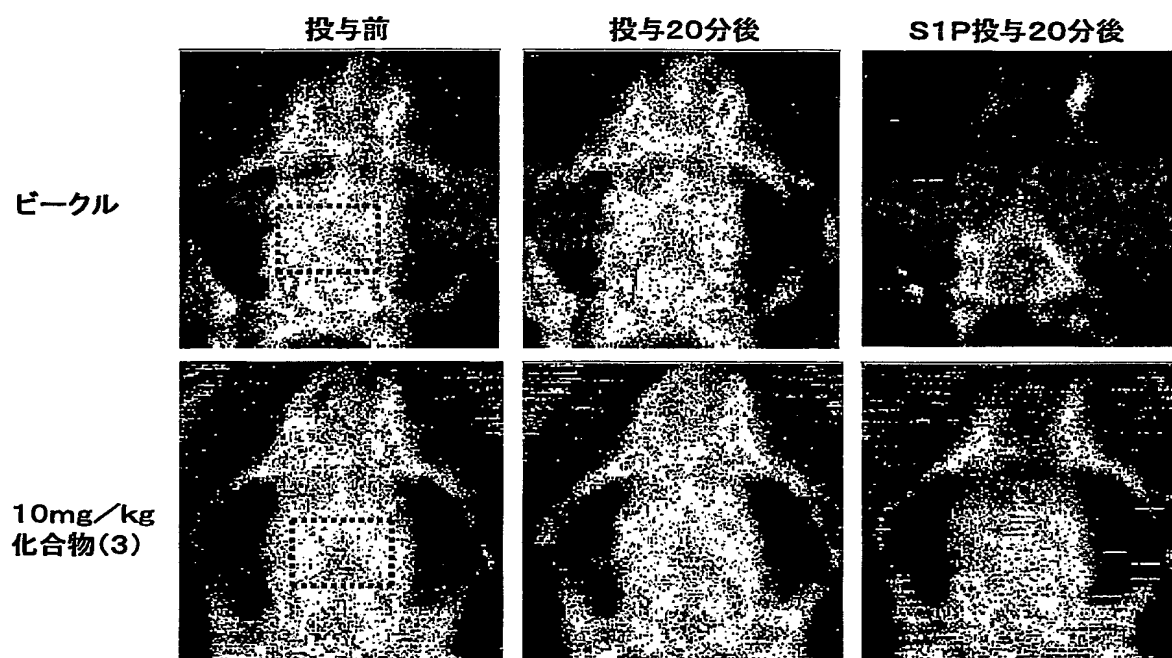


図 7

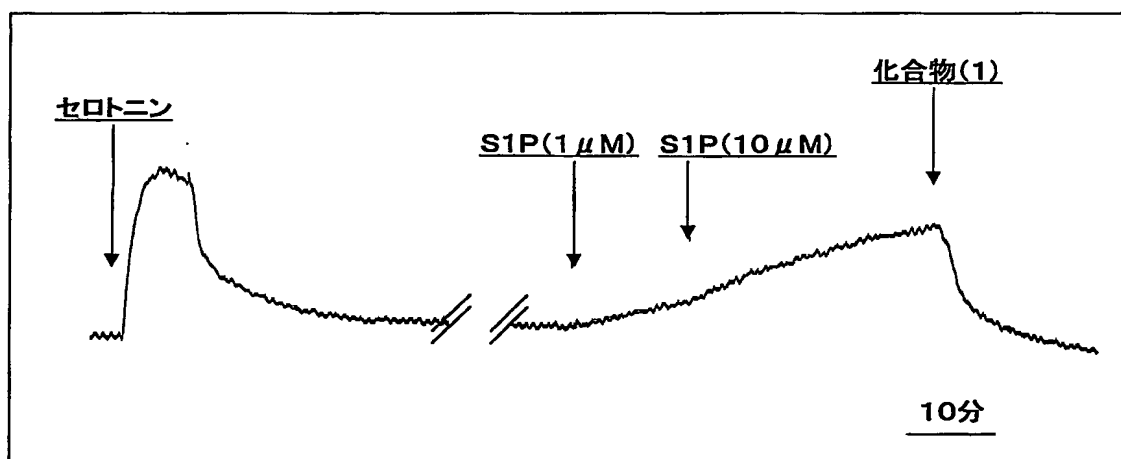


図 8

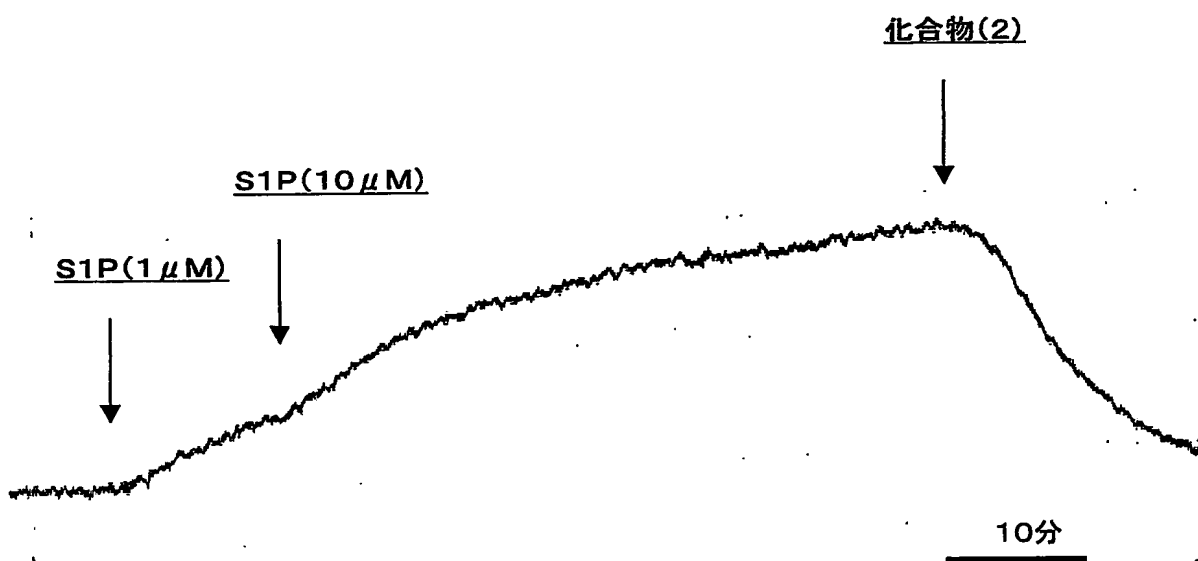


図 9

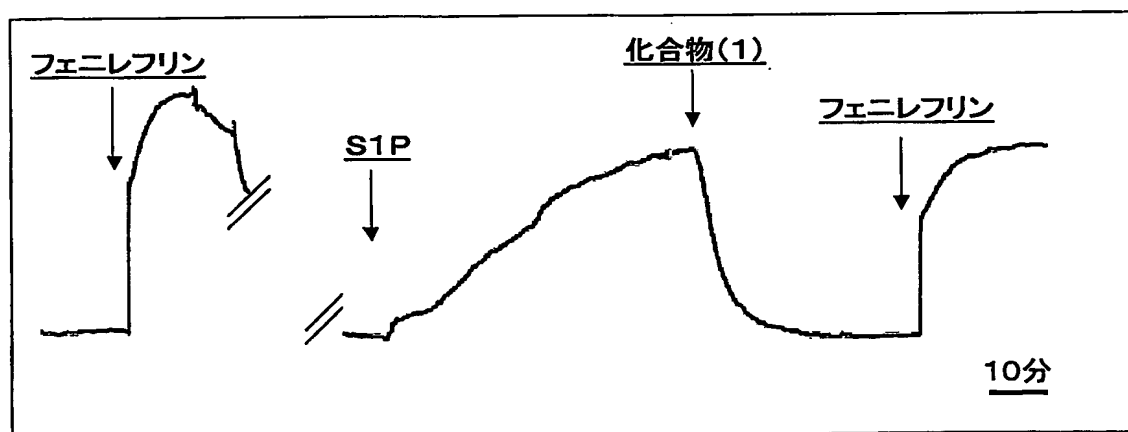


図 10

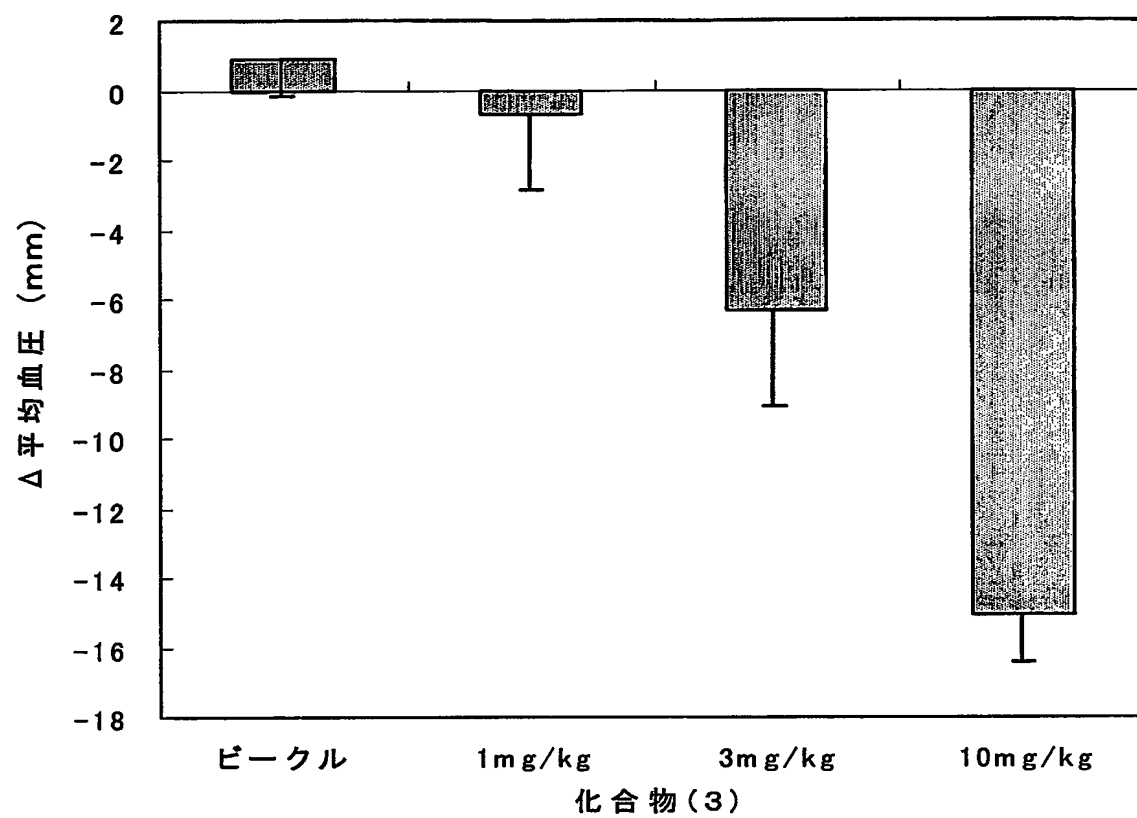


図 1 1

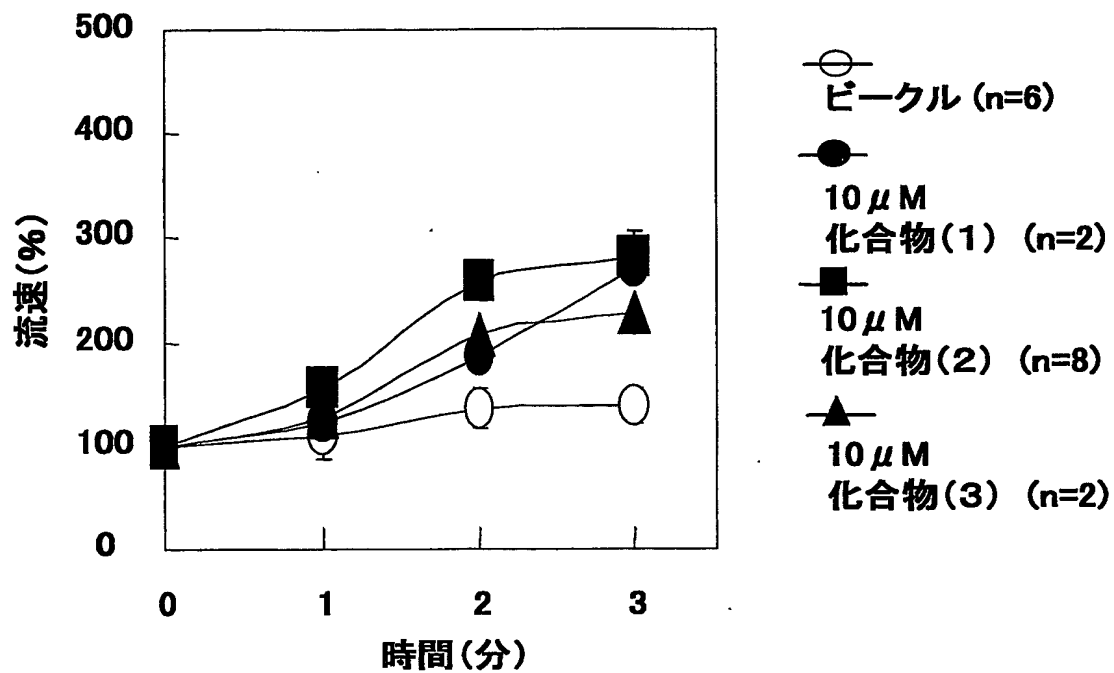
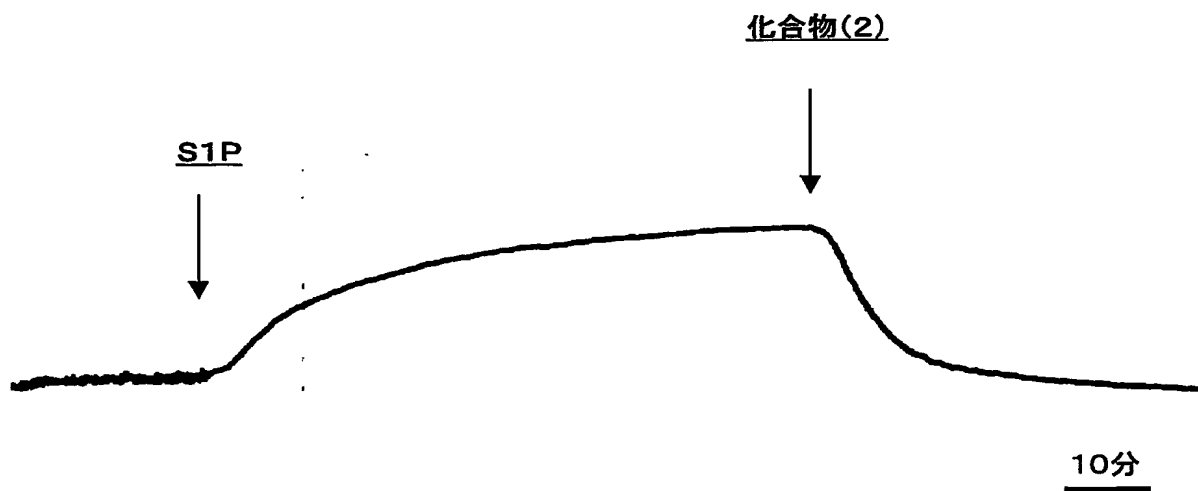


図 1 2



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/JP03/08039

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.<sup>7</sup> A61K45/00, 31/437, 31/445, A61P9/00, 9/06, 9/10, 9/12, 9/14, 13/12, 25/06, 43/00, C07D471/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.<sup>7</sup> A61K45/00, 31/437, 31/445, A61P9/00, 9/06, 9/10, 9/12, 9/14, 13/12, 25/06, 43/00, C07D471/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

MEDLINE (STN), CAPLUS (STN), EMBASE (STN), BIOSIS (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	WO 01/69252 A1 (THE GENERAL HOSPITAL CORP.), 20 September, 2001 (20.09.01), Full text & JP 2001-261575 A & US 2001/0041688 A1	1-5, 8, 9 6, 7
Y	WO 01/98301 A1 (Japan Tobacco Inc.), 27 December, 2001 (27.12.01), Full text & AU 200164313 A	1-9
A	OKAZAKI, H., 'Molecular cloning of a novel putative G protein-coupled receptor expressed in the cardiovascular system.', Biochem. Biophys. Res. Commun., 15 February, 1993 (15.02.93), Vol.190, No.3, p.1104-9	1-9

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search  
25 September, 2003 (25.09.03)

Date of mailing of the international search report  
14 October, 2003 (14.10.03)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/08039

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 3542793 A (Ciba Corp.), 24 November, 1970 (24.11.70), Full text & FR 1509257 A	6, 7
A	US 4612318 A (LEPETIT SPA), 16 September, 1986 (16.09.86), Full text & EP 0104522 A2 & JP 59-089679 A	6, 7
P, A	OHMORI, T., 'Sphingosine 1-phosphate induces contraction of coronary artery smooth muscle cells via S1P <sub>2</sub> ', Cardiovasc.Res., 01 April, 2003 (01.04. 03), Vol.58, No.1, p.170-7	1-9
E, X	WO 03/051876 A1 (Japan Tobacco Inc.), 26 June, 2003 (26.06.03), Full text (Family: none)	1-9
A	WO 01/03739 A1 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 18 January, 2001 (18.01.01), Full text & EP 1195165 A1	1-9

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/JP03/08039

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 61-65

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 61 to 65 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

2. ☒ Claims Nos.: 1-9

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:  
(See extra sheet)

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

The technical feature of the invention according to claim 1 resides in "a remedy and/or a preventive for diseases caused by vascular contraction or dilation which comprises an EDG-5 regulator" and the inventions according to claims 2 to 9 depend on claim 1.

The technical feature of the invention according to claim 10 resides in "a compound represented by the general formula (I) A-X-Y-Z-B" and the inventions according to claims 11 to 60 and 66 to 70 substantially depend on claim 10.

(continued to extra sheet)

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.: 1 to 9

Remark on Protest

☐  
☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

Continuation of Box No.II of continuation of first sheet(1)

As described above, there is no technical feature common to the inventions according to claims 1 to 9 and the inventions according to claims 10 to 60 and 66 to 70. Such being the case, these groups of inventions are not considered as relating to a group of inventions so linked as to form a single general inventive concept.

Continuation of Box No.I-2 of continuation of first sheet(1)

Claims 1 to 5, 8 and 9 relate to preventives and/or remedies for diseases caused by vascular contraction or dilation which contain as the active ingredient a compound defined by a desired property of "an EDG-5 regulator". Although claims 1 to 5, 8 and 9 involve any compounds having such a property in the scopes thereof, only parts of the claimed compounds are disclosed in the meaning as described in PCT Article 5 and thus it is recognized that these claims are not supported by the disclosure in the description in the meaning as described in PCT Article 6.

Although the common technical knowledge at the point of the application is taken into consideration, the scope of the compounds being "an EDG-5 regulator" cannot be specified. Thus, claims 1 to 5, 8 and 9 also fail to fulfill the requirement of clearness as described in PCT Article 6.

Claims 6 and 7 relate to preventives and/or remedies for diseases caused by vascular contraction or dilation which contain as the active ingredient a compound defined by a desired property of "an EDG-5 regulator". The general formulae (I) and (II) involve a great number of compounds. However, only parts of the claimed compounds are disclosed in the meaning as described in PCT Article 5 and thus it is recognized that these claims are not supported by the disclosure in the description in the meaning as described in PCT Article 6.

Such being the case, the search was made exclusively on the relationship between EDG-5 regulators and vascular contraction or dilation and remedies and/or preventives for diseases caused by vascular contraction or dilation which contain as the active ingredient the compounds specifically presented in the description (i.e., compounds (1) to (3)).

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>1</sup> A61K45/00, 31/437, 31/445, A61P9/00, 9/06, 9/10, 9/12, 9/14, 13/12, 25/06, 43/00, C07D471/04

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>1</sup> A61K45/00, 31/437, 31/445, A61P9/00, 9/06, 9/10, 9/12, 9/14, 13/12, 25/06, 43/00, C07D471/04

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

MEDLINE (STN) CAPLUS (STN) EMBASE (STN) BIOSIS (STN) REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	WO 01/69252 A1 (THE GENERAL HOSPITAL CORPORATION) 2001.09.20, 全文, & JP 2001-261575 A & US 2001/0041688 A1	1-5, 8, 9 6, 7
Y	WO 01/98301 A1 (日本たばこ産業株式会社) 2001.12.27, 全文, & AU 200164313 A	1-9
A	Okazaki H, 'Molecular cloning of a novel putative G protein-coupled receptor expressed in the cardiovascular system.', Biochem Biophys Res Commun. 1993.02.15, Vol.190; No.3, p.1104-9	1-9

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

25.09.03

国際調査報告の発送日

14.10.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

川口 裕美子

4C

9829

電話番号 03-3581-1101 内線 3450

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	US 3542793 A (Ciba Corporation) 1970.11.24, 全文, & FR 1509257 A	6, 7
A	US 4612318 A (LEPETIT SPA) 1986.09.16, 全文, & EP 0104522 A2 & JP 59-089679 A	6, 7
P, A	Ohmori T, 'Sphingosine 1-phosphate induces contraction of coronary artery smooth muscle cells via S1P <sub>2</sub> .', Cardiovasc Res. 2003.04.01, Vol.58, No.1, p.170-7	1-9
E, X	WO 03/051876 A1 (日本たばこ産業株式会社) 2003.06.26, 全文, (ファミリーなし)	1-9
A	WO 01/03739 A1 (小野薬品工業株式会社) 2001.01.18, 全文, & EP 1195165 A1	1-9

## 第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項(PCT第17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 61-65 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、

請求の範囲61-65は、治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT第17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が国際調査を行うことを要しない対象に係るものである。

2. ☒ 請求の範囲 1-9 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

特別ページ 参照のこと。

3. ☐ 請求の範囲                      は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

請求の範囲1に係る発明の技術的特徴は、「EDG-5調節剤からなる血管の収縮又は拡張による疾患の治療および/または予防剤」、であり、請求の範囲2-9に係る発明は請求の範囲1を引用する発明である。

請求の範囲10に係る発明の技術的特徴は、「一般式(I)A-X-Y-Z-Bで示される化合物」、であり、請求の範囲11-60, 66-70に係る発明は、実質的に、請求の範囲10を引用する発明である。

上記の通り、請求の範囲1-9に係る発明と、請求の範囲10-60, 66-70に係る発明は、共通する技術的特徴を有さないもので、これらの発明は単一の一般的発明概念を形成するように連関しているとは認められない。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☒ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

請求の範囲1-9

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

請求の範囲 1-5, 8, 9 は、「EDG-5調節剤」という所望の性質により定義された化合物を有効成分とする血管の収縮または拡張による疾患の治療および／または予防剤に関するものである。そして、請求の範囲 1-5, 8, 9 は、そのような性質を有するあらゆる化合物を包含するものであるが、PCT第5条の意味において開示されているのは、クレームされた化合物のごくわずかな部分にすぎず、PCT第6条の意味での明細書の開示による裏付けを欠くものと認められる。

また、「EDG-5調節剤」は、出願時の技術常識を勘案してもそのような性質を有する化合物の範囲を特定できないから、請求の範囲 1-5, 8, 9 は、PCT第6条における明確性の要件も欠いている。

請求の範囲 6, 7 は、「EDG-5調節剤」という所望の性質により定義された化合物を有効成分とする血管の収縮または拡張による疾患の治療および／または予防剤に関するものである。そして、一般式

(I) (II) は非常に多数の化合物を包含している。しかしながら、PCT第5条の意味において開示されているのは、クレームされた化合物のごくわずかな部分にすぎず、PCT第6条の意味で十分に裏付けられていない。

よって、調査は、EDG-5調節剤と血管の収縮または拡張との関係について、及び、明細書に具体的に記載されている化合物（化合物（1）～（3））を有効成分とする血管の収縮または拡張による疾患の治療および／または予防剤について行った。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ BLACK BORDERS

☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

☐ FADED TEXT OR DRAWING

☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

☐ SKEWED/SLANTED IMAGES

☒ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

☒ GRAY SCALE DOCUMENTS

☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**